



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I705067 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：105110691

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 04 月 01 日

(51)Int. Cl. : C07D471/10 (2006.01)

C07D487/10 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/04/03 美國

62/142,946

(71)申請人：美商瑞卡瑞恩 I P 控股有限責任公司 (美國) RECURIUM IP HOLDINGS, LLC
(US)

美國

(72)發明人：黃琴華 HUANG, PETER QINHUA (US)；凱拉曼 梅赫梅 KAHRAMAN, MEHMET (TR)；斯利 黛布拉 海倫 SLEE, DEBORAH HELEN (US)；班納 凱文 杜安 BUNKER, KEVIN DUANE (US)；霍普金斯 查德 丹尼爾 HOPKINS, CHAD DANIEL (US)；平奇曼 喬瑟夫 羅伯特 PINCHMAN, JOSEPH ROBERT (US)；亞伯拉罕 桑妮 ABRAHAM, SUNNY (IN)；席特 拉克席 庫瑪爾 SIT, RAKESH KUMAR (IN)；賽佛羅斯 丹尼爾 李 SEVERANCE, DANIEL LEE (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 101312976A

審查人員：詹季蓁

申請專利範圍項數：50 項 圖式數：0 共 253 頁

(54)名稱

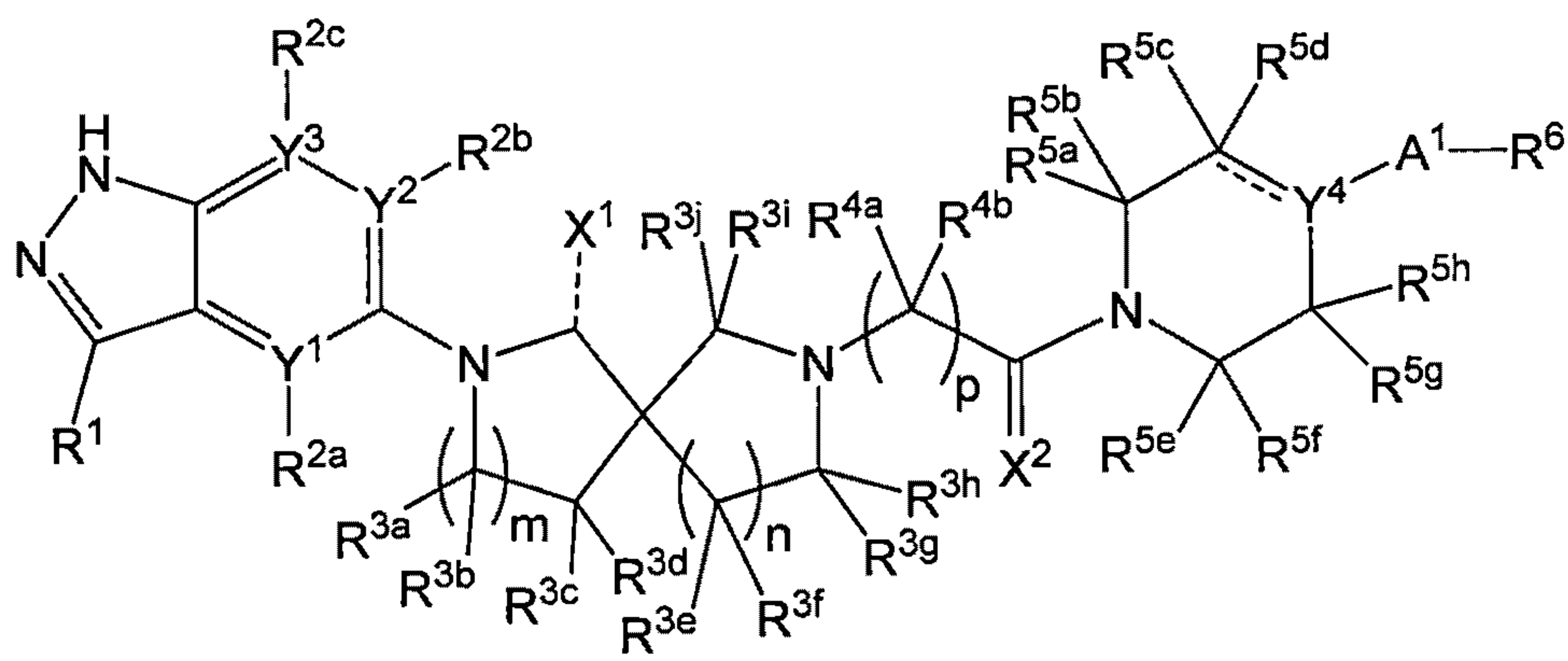
螺環化合物

(57)摘要

本文揭示螺環化合物，以及醫藥組合物，及用本文所述化合物中之一或多者改善及/或治療本文所述癌症之方法。

Disclosed herein are spirocyclic compounds, together with pharmaceutical compositions and methods of ameliorating and/or treating a cancer described herein with one or more of the compounds described herein.

特徵化學式：



(I)

I705067

發明摘要

※ 申請案號：105110691

※ 申請日：105年4月1日

※IPC 分類：

【發明名稱】

螺環化合物

SPIROCYCLIC COMPOUNDS

【中文】

本文揭示螺環化合物，以及醫藥組合物，及用本文所述化合物中之一或多者改善及/或治療本文所述癌症之方法。

【英文】

Disclosed herein are spirocyclic compounds, together with pharmaceutical compositions and methods of ameliorating and/or treating a cancer described herein with one or more of the compounds described herein.

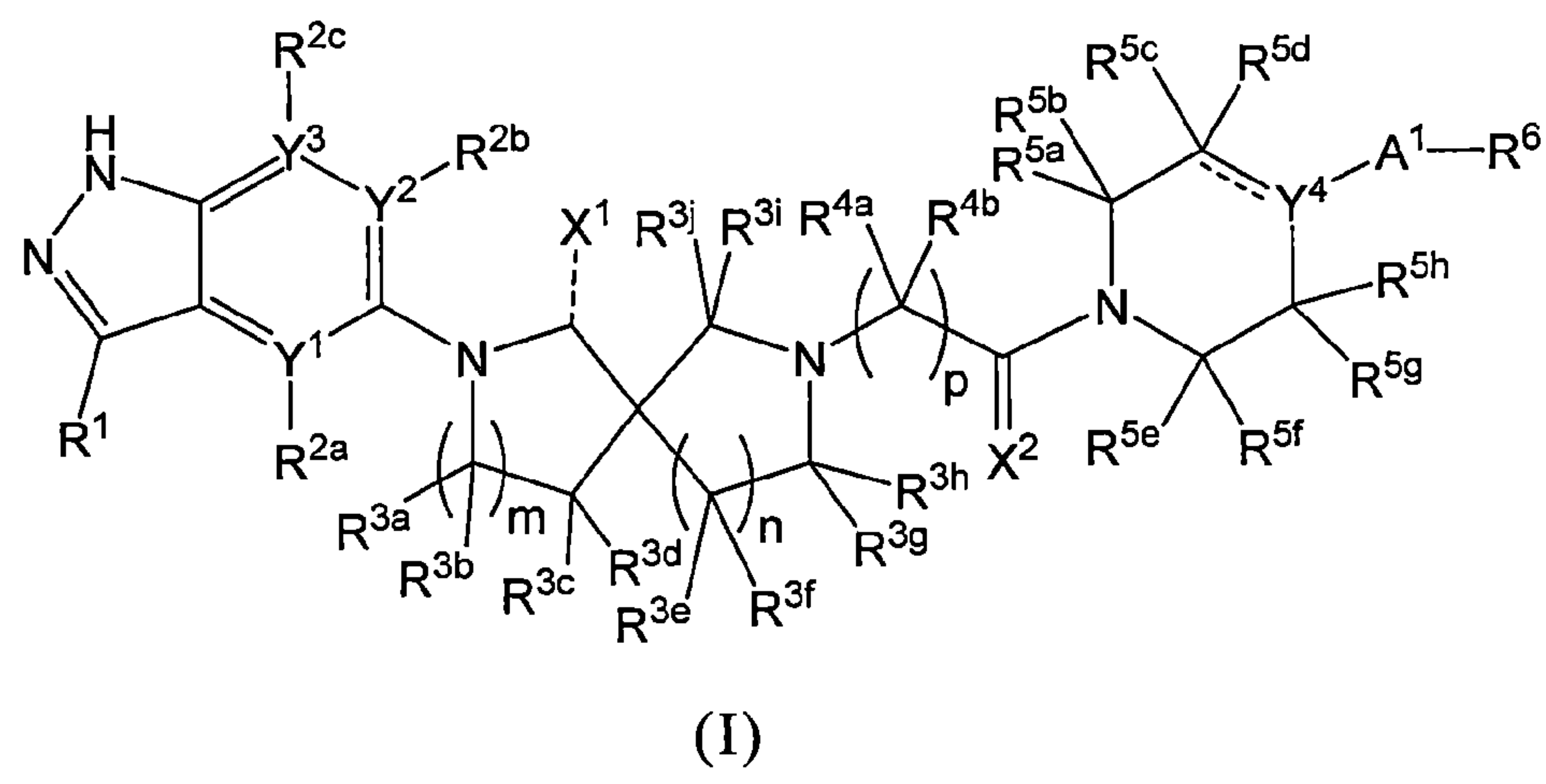
【代表圖】

【本案指定代表圖】：（無）。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

螺環化合物

SPIROCYCLIC COMPOUNDS

以引用任何優先權申請案的方式併入

例如在與本申請案一起提交之本申請案資料頁或請求中鑑別外國或本國優先權之任何及全部申請案在37 CFR 1.57及法則4.18及20.6下以引用的方式併入本文中。

序列表之參考

本申請案與電子格式之序列表一起申請。序列表以2016年3月31日生成之名稱為ZENO001.txt之文件提供，其大小為大致4 kb。電子格式之序列表中之資訊以全文引用之方式併入本文中。

【技術領域】

本申請案係關於化學、生物化學及醫藥學之領域。更特定言之，本文揭示螺環化合物，以及醫藥組合物及合成其之方法。本文亦揭示用本文所述化合物中之一或多者改善及/或治療本文所述癌症之方法。

【先前技術】

RAS/MAPK路徑響應於生長因子結合活化且調節多種單元類型中之細胞生長、分化及存活。此路徑之活化經由蛋白磷酸化事件級聯之發生，其最終導致ERK (ERK1及/或ERK2)之磷酸化及活化。ERK位於RAS/MAPK路徑中小GTP酶RAS及蛋白激酶RAF及MEK之下游。在藉由RAS活化之後，RAF使MEK磷酸化，又使ERK磷酸化。活化之ERK

使控管細胞轉錄輸出之其他受質磷酸化。

【發明內容】

本文揭示之一些實施例係關於一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文揭示之一些實施例係關於包含雙環[1.1.1]戊基部分之化合物。

本文所述之一些實施例係關於醫藥組合物，可包括有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本文所述之一些實施例係關於改善及/或治療本文所述癌症之方法，其可包括向患有本文所述癌症之個體投與有效量之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物。本文描述之其他實施例係關於有效量之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物在製造用於改善及/或治療本文所述癌症之藥劑中之用途。本文所述之其他實施例係關於改善及/或治療本文所述癌症之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物之有效量。

本文所述之一些實施例係關於一種抑制惡性生長或腫瘤複製之方法，其可包括使該生長或腫瘤與有效量之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物接觸，其中惡性生長或腫瘤歸因於本文所述之癌症。本文描述之其他實施例係關於有效量之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物在製造用於抑制惡性生長或腫瘤複製之藥劑中之用途，其中惡性

生長或腫瘤歸因於本文所述之癌症。本文描述之其他實施例係關於抑制惡性生長或腫瘤複製之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物之有效量，其中惡性生長或腫瘤歸因於本文所述之癌症。

本文所述之一些實施例係關於改善或治療本文所述癌症之方法，其可包括使患有本文所述癌症之個體之惡性生長或腫瘤與有效量之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物接觸。本文描述之其他實施例係關於有效量之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物在製造用於改善或治療本文所述癌症之藥劑中之用途，其可包括接觸惡性生長或腫瘤，其中惡性生長或腫瘤歸因於本文所述之癌症。本文描述之其他實施例係關於改善或治療本文所述癌症之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物之有效量，其可包括接觸惡性生長或腫瘤，其中惡性生長或腫瘤歸因於本文所述之癌症。

本文所述之一些實施例係關於抑制ERK1及/或ERK2之活性之方法，其可包括向包括來自本文所述癌症之癌細胞之樣品提供有效量之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物。本文描述之其他實施例係關於有效量之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物在製造用於抑制ERK1及/或ERK2之活性之藥劑中之用途。本文所述之其他實施例係關於抑

制ERK1及/或ERK2之活性之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物之有效量。

本文所述之一些實施例係關於一種改善或治療本文所述癌症之方法，其可包括使用有效量之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物抑制ERK1及/或ERK2之活性。本文描述之其他實施例係關於製造用於藉由抑制ERK1及/或ERK2之活性而改善或治療本文所述癌症之藥劑的本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物之有效量。本文描述之其他實施例係關於用於藉由抑制ERK1及/或ERK2之活性而改善或治療本文所述癌症之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物之有效量。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

ERK之抑制可對某些類型癌症之治療有治療性影響。已展示在某些腫瘤中RAS/MAPK/ERK路徑可經由活化RAS及BRAF中之突變異常活化，且此活化已涉及某些癌細胞之生長及病理性行為。此路徑之組成性活化已在人類癌症中觀察到且與癌細胞增殖之高速率相關。具有BRAF或RAS突變之腫瘤細胞之生長及存活一般視變異蛋白之活性而定，一種描述為「致癌基因成癮」之現象。已在所有癌症之約30%中報導活化RAS之突變，其中一些，諸如胰臟及結腸癌分別具有約90%及約50%之突變速率。已經在約15%之黑色素瘤及約30%之NSCLC(非

小細胞肺癌)中鑑別出RAS突變體。已在50-70%之惡性黑色素瘤中鑑別出BRAF體細胞突變，其中所有突變均在激酶域內且單取代(V600E)佔突變之80%。多種人類癌症中亦已記錄活化BRAF突變，該等人類癌症包含結腸直腸癌(約10%)、NSCLC (2-3%)及甲狀腺癌(約36%)。高頻率之突變使癌症治療之策略以此路徑為目標。因此，在此等疾病中，尤其在晚期難治癒之情況下，對改良之治療有大量醫療需要未得到滿足。

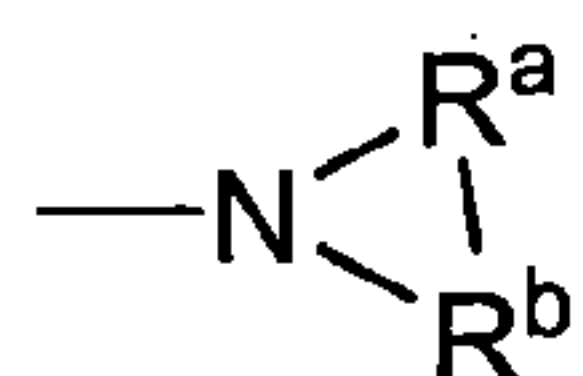
本文提供可抑制ERK1之激酶活性及/或ERK2之激酶活性之化合物。本文所述化合物亦可抑制ERK1及ERK2之磷酸化，且因此可為ERK抑制劑(例如ERK1抑制劑及/或ERK2抑制劑)。本文所述化合物除抑制RSK之ERK磷酸化以外，亦可經由雙重機制經藉由MEK抑制ERK之磷酸化與活化有效抑制MAPK信號傳導。作為ERK抑制劑，本文所述化合物可用以改善及/或治療多種癌症，諸如肺癌、胰臟癌、結腸癌、骨髓白血病、甲狀腺癌、骨髓發育不良症候群(MDS)、膀胱癌、表皮癌、黑素瘤、乳癌、前列腺癌、頭頸癌、卵巢癌、腦癌、間葉來源之癌症、肉瘤、畸胎瘤(teratocarcinoma)、神經母細胞瘤、腎臟癌、肝癌、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、多發性骨髓瘤及未分化(anaplastic)甲狀腺癌。

定義

除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有如一般技術者通常理解相同之含義。除非另外說明，否則本文中所提及之所有專利、申請案、公開之申請案及其他公開案均以全文引用的方式併入。除非另有說明，否則在本文術語存在複數種定義之情況下，以此章節中之定義為準。

如本文所用，任何「R」基團，諸如(不限於) R^1 、 R^{1a1} 、 R^{1a2} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{3i} 、

R^{3j} 、 R^{3k} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{5h} 、 R^{5i} 、 R^{5j} 、 R^{5k} 、 R^{5l} 及 R^6 表示可連接至指定原子之取代基。 R 基團可經取代或未經取代。若兩個「 R 」基團描述為「連在一起」，則 R 基團及其所連接之原子可形成環烷基、環烯基、芳基、雜芳基或雜環。舉例而言(不限於)，若 NR^aR^b 基團之 R^a 及 R^b 指示為「連在一起」，則意謂其彼此共價鍵結以形成環：



另外，作為替代方案，若兩個「 R 」基團描述為與其所連接之原子「連在一起」形成環，則 R 基團不限於先前定義之變數或取代基。

每當將基團描述為「視情況經取代」時，彼基團可未經取代或經指定取代基中之一或多者取代。同樣，當將基團描述為「未經取代或經取代」時，若經取代，則取代基可選自指定取代基中之一或多者。若未指定取代基，則意謂指定「視情況經取代」或「經取代」基團可經一或多個個別且獨立地選自以下之基團取代：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、醯基烷基、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、胺基烷基、胺基酸、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、雜環基(烷基)、羥基烷基、醯基、氰基、鹵素、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫胺甲醯基、N-硫胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、異氰酸酯基、硫氰基、異硫氰基、疊氮基、硝基、矽烷基、烴硫基(sulfenyl)、亞磺醯基、磺醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、三鹵甲烷磺醯基、三鹵甲烷磺醯胺基、胺基、經單取代之胺基及經二取代之胺基。

如本文中所用，其中「 a 」及「 b 」為整數之「 C_a 至 C_b 」係指烷基、烯基或炔基中之碳原子數目；或環烷基、環烯基、芳基、雜芳基或雜脂環基之環中之碳原子數目。亦即，烷基、烯基、炔基、環烷基

之環、環烯基之環、芳基之環、雜芳基之環或雜脂環基之環可含有包括「a」至包括「b」個碳原子。因此，舉例而言，「C₁至C₄烷基」係指具有1至4個碳之所有烷基，亦即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-及(CH₃)₃C-。若關於烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基或雜脂環基未指定「a」及「b」，則應假定此等定義中所述之最廣泛範圍。

如本文所用，「烷基」係指包含完全飽和(無雙鍵或參鍵)烴基之直鏈或分支鏈烴鏈。烷基可具有1至20個碳原子(每當在本文中出現時，諸如「1至20」之數值範圍係指指定範圍中之各整數；例如「1至20個碳原子」意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等直至且包括20個碳原子組成，但本發明定義亦涵蓋其中未指定數值範圍之術語「烷基」之出現)。烷基亦可為具有1至10個碳原子之中型烷基。烷基亦可為具有1至6個碳原子之低碳烷基。化合物之烷基可命名為「C₁-C₄烷基」或類似名稱。僅舉例而言，「C₁-C₄烷基」指示在烷基鏈中存在一至四個碳原子，亦即，烷基鏈選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。典型烷基包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基及己基。烷基可經取代或未經取代。

如本文所用，「烯基」係指在直鏈或分支鏈烴鏈中含有一或多個雙鍵之烴基。烯基之實例包括聯烯基、乙烯基甲基及乙烯基。烯基可未經取代或經取代。

如本文中所用，「炔基」係指在直鏈或分支鏈烴鏈中含有一或多個三鍵之烴基。炔基之實例包括乙炔基及丙炔基。炔基可未經取代或經取代。

如本文中所用，「環烷基」係指完全飽和(無雙鍵或三鍵)單環或多環烴環系統。當由兩個或兩個以上環組成時，環可以稠合、橋接或

螺方式接合在一起。如本文所用，術語「稠合」係指兩個共同具有兩個原子及一個鍵之環。如本文所用，術語「橋接環烷基」係指環烷基含有一或多個原子連接不相鄰原子之鍵聯的化合物。如本文所用，術語「螺」係指共同具有一個原子且兩個環不藉由橋連接之兩個環。環烷基可在環中含有3至30個原子，在環中含有3至20個原子，在環中含有3至10個原子，在環中含有3至8個原子或在環中含有3至6個原子。環烷基可未經取代或經取代。典型單環烷基包含(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。稠合環烷基之實例為十氫萘基、十二氫-1H-丙烯合萘基及十四氫蒽基；橋接環烷基之實例為雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.1.1]庚烷、金剛烷基及降冰片烷基；且螺環烷基之實例包含螺[3.3]庚烷及螺[4.5]癸烷。

如本文所用，「環烯基」係指在至少一個環中含有一或多個雙鍵之單環或多環烴環系統；但若存在一個以上雙鍵，則雙鍵不能形成遍及所有環之完全非定域 π 電子系統(否則基團將為如本文中所定義之「芳基」)。環烯基可在環中含有3至10個原子或在環中含有3至8個原子。當由兩個或兩個以上環組成時，環可以稠合方式連接在一起。環烯基可未經取代或經取代。

如本文所用，「芳基」係指具有遍及所有環之完全非定域 π 電子系統之碳環(所有碳)單環或多環芳族環系統(包括其中兩個碳環共用化學鍵之稠合環系統)。芳基中之碳原子數目可變化。舉例而言，芳基可為 C_6 - C_{14} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基。芳基之實例包括(但不限於)苯、萘及薏(azulene)。芳基可經取代或未經取代。

如本文所用，「雜芳基」係指含有一個、兩個、三個或三個以上雜原子之單環或多環芳族環系統(含完全非定域 π 電子系統之環系統)，雜原子為除碳以外之元素，包括(但不限於)氮、氧及硫。雜芳基環中之原子數目可變化。舉例而言，雜芳基可在環中含有4至14個原

子、在環中含有5至10個原子或在環中含有5至6個原子。此外，術語「雜芳基」包括稠合環系統，其中兩個環(諸如至少一個芳基環與至少一個雜芳基環，或至少兩個雜芳基環)共用至少一個化學鍵。雜芳基環之實例包括(但不限於)本文所述之彼等雜芳基環及以下：呋喃、呋咕、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡啶、吡啶、苯并吡啶、異噁唑、苯并異噁唑、異噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、噻嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、喋啶、喹啉、異喹啉、喹唑啉、喹喏啉、吡啶及三嗪。雜芳基可經取代或未經取代。

如本文所用，「雜環基」或「雜脂環基」係指三、四、五、六、七、八、九、十、達至18員單環、雙環及三環系統，其中碳原子與1至5個雜原子一起構成該環系統。雜環可視情況含有一或多個不飽和鍵，然而該或該等鍵以使得不在整個環中出現完全非定域 π 電子系統的方式定位。雜原子為除碳以外之元素，包括(但不限於)氧、硫及氮。雜環可進一步含有一或多個羰基或硫羰基官能基，以便使該定義包括側氧基系統及硫基系統，諸如內醯胺、內酯、環狀醯亞胺、環狀硫醯亞胺及環狀胺基甲酸酯。如本文中關於「環烷基」所述，當由兩個或兩個以上環構成時，該等環可以稠合或螺方式接合在一起。另外，雜環基中之任何氮均可經四級銨化。雜環基或雜脂環基可未經取代或經取代。此類「雜環基」或「雜脂環基」之實例包含(但不限於)本文所述之彼等基團及以下：1,3-二氧雜環己烯、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧雜環戊烷、1,3-二氧雜環戊烷、1,4-二氧雜環戊烷、1,3-氧硫吡、1,4-噁噻吩、1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮、1,2,3-噁二唑-5(2H)-酮、1,3-氧硫雜環戊烷、1,3-二吩、1,3-二硫雜環戊烷、1,4-氧硫吡、四氫-1,4-噻嗪、1,3-噻嗪烷、2H-1,2-噁嗪、順丁烯二醯亞胺、

丁二醯亞胺、巴比妥酸、硫基巴比妥酸、二側氧基哌嗪、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、三噁烷、六氫-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑啶、異噁唑啉、異噁唑啶、噁唑啉、噁唑啶、噁唑啶酮、噻唑啉、噻唑啶、嗎啉、環氧乙烷、哌啶*N*-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯啶、吡咯啶酮、吡咯啶二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-側氧基吡咯啶、四氫哌喃、4*H*-哌喃、四氫硫代哌喃、硫嗎啉、硫嗎啉亞磺、硫嗎啉磺及其苯并稠合類似物(例如苯并咪唑啶酮、四氫喹啉及3,4-亞甲基二氧基苯基)。

如本文中所用，「芳烷基」及「芳基(烷基)」係指芳基經由低碳伸烷基連接為取代基。芳烷基之低碳伸烷基及芳基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於)苯甲基、2-苯基烷基、3-苯基烷基及萘基烷基。

如本文所用，「雜芳烷基」及「雜芳基(烷基)」係指雜芳基經由低碳伸烷基連接為取代基。雜芳烷基之低碳伸烷基及雜芳基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於) 2-噻吩基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、異噁唑基烷基、咪唑基烷基及其苯并稠合類似物。

「雜脂環基(烷基)」及「雜環基(烷基)」係指雜環或雜脂環基經由低碳伸烷基連接為取代基。雜脂環基(烷基)之低碳伸烷基及雜環基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於)四氫-2*H*-哌喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氫-2*H*-硫哌喃-4-基(甲基)及1,3-硫雜環己烷-4-基(甲基)。

「低碳伸烷基」為直鏈-CH₂-繫栓基團，其形成鍵以經由其末端碳原子連接分子片段。實例包括(但不限於)亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂CH₂-)、伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)及伸丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)。低碳伸烷基可藉由用「經取代」之定義下所列之取代基置換低碳伸烷基之

一或多個氫而經取代。

如本文所用，「烷氧基」係指式-OR，其中R為如本文所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。烷氧基之非限制性列表為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、苯氧基及苯甲醯氧基。烷氧基可經取代或未經取代。

如本文所用，「醯基」係指氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)作為取代基，經由羰基連接。實例包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、苯甲醯基及丙烯醯基。醯基可經取代或未經取代。

如本文所用，「醯基烷基」係指醯基經由低碳數伸烷基連接為取代基。實例包括芳基-C(=O)-(CH₂)_n-及雜芳基-C(=O)-(CH₂)_n-，其中n為1至6範圍內之整數。

如本文所用，「烷氧基烷基」係指烷氧基經由低碳伸烷基連接為取代基。實例包括C₁₋₄烷基-O-(CH₂)_n-，其中n為1至6範圍內之整數。

如本文所用，「胺基烷基」係指視情況經取代之胺基經由低碳數伸烷基連接為取代基。實例包括H₂N(CH₂)_n-，其中n為1至6範圍內之整數。

如本文所用，「羥基烷基」係指其中一或多個氫原子經羥基置換之烷基。例示性羥基烷基包括(但不限於)2-羥乙基、3-羥丙基、2-羥丙基及2,2-二羥乙基。羥基烷基可經取代或未經取代。

如本文所用，「鹵烷基」係指其中一或多個氫原子經鹵素置換之烷基(例如單鹵烷基、二鹵烷基及三鹵烷基)。此類基團包括(但不限於)氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯-氟烷基、氯-二氟烷基

及2-氟異丁基。鹵烷基可經取代或未經取代。

如本文所用，「鹵烷氧基」係指一或多個氫原子經鹵素置換之烷氧基(例如單鹵烷氧基、二鹵烷氧基及三鹵烷氧基)。此類基團包括(但不限於)氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯-氟烷基、氯-二氟烷氧基及2-氟異丁氧基。鹵烷氧基可經取代或未經取代。

「烴硫基」係指「-SR」基團，其中R可為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。烴硫基可經取代或未經取代。

「亞磺醯基」係指「-S(=O)-R」基團，其中R可與關於烴硫基所定義相同。亞磺基可經取代或未經取代。

「磺醯基」係指「SO₂R」基團，其中R可與關於烴硫基所定義相同。磺醯基可經取代或未經取代。

「O-羧基」係指「RC(=O)O-」基團，其中R可為氫、如本文所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。O-羧基可經取代或未經取代。

術語「酯」及「C-羧基」係指「-C(=O)OR」基團，其中R可與如關於O-羧基所定義的相同。酯及C-羧基可經取代或未經取代。

「硫羰基」係指「-C(=S)R」基團，其中R可與如關於O-羧基所定義相同。硫羰基可經取代或未經取代。

「三鹵甲烷磺醯基」係指「X₃CSO₂-」基團，其中各X為鹵素。

「三鹵甲烷磺醯胺基」係指「X₃CS(O)₂N(R_A)-」基團，其中各X為鹵素，且R_A為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基

(烷基)。

如本文所用之術語「胺基」係指 $-\text{NH}_2$ 基團。

如本文所用，術語「羥基」係指 $-\text{OH}$ 基團。

「氰基」係指「 $-\text{CN}$ 」基團。

如本文所用之術語「疊氮基」係指 $-\text{N}_3$ 基團。

「異氰酸酯基」係指「 $-\text{NCO}$ 」基團。

「硫氰基」係指「 $-\text{CNS}$ 」基團。

「異硫氰基」係指「 $-\text{NCS}$ 」基團。

「羰基」係指 $\text{C}=\text{O}$ 基團。

「S-磺醯胺基」係指「 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。S-磺醯胺基可經取代或未經取代。

「N-磺醯胺基」係指「 $\text{RSO}_2\text{N}(\text{R}_A)-$ 」基團，其中 R 及 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-磺醯胺基可經取代或未經取代。

「O-胺甲醯基」係指「 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。O-磺醯胺基可經取代或未經取代。

「N-胺甲醯基」係指「 $\text{ROC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_A)-$ 」基團，其中 R 及 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-胺甲醯基可經取代或未經取代。

「O-硫胺甲醯基」係指「 $-\text{OC}(=\text{S})-\text{N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ 」基團，其中 R_A 及 R_B

可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。O-硫胺甲醯基可經取代或未經取代。

「N-硫胺甲醯基」係指「 $\text{ROC(=S)N(R}_A\text{)-}$ 」基團，其中R及 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-硫胺甲醯基可經取代或未經取代。

「C-醯胺基」係指「 $\text{-C(=O)N(R}_A\text{R}_B\text{)-}$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。C-醯胺基可經取代或未經取代。

「N-醯胺基」係指「 $\text{RC(=O)N(R}_A\text{)-}$ 」基團，其中R及 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-醯胺基可經取代或未經取代。

「脲」基係指「 $\text{N(R)-C(=O)-NR}_A\text{R}_B$ 」基團，其中R可為氫或烷基，且 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。脲可經取代或未經取代。

「肟」基係指「 -C(=N-OH)R_A 」，其中 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。肟可經取代或未經取代。

「醯基脒」基係指「 $\text{-C(=N-NH-acyl)-R}_A$ 」，其中醯基部分具有如本文針對「醯基」提供之結構，且 R_A 可獨立地為烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷

基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。醯基胺可經取代或未經取代。

「胼」係指「 $\text{-NHNR}_A\text{R}_B$ 」，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。胼可經取代或未經取代。

如本文所用之術語「鹵素原子」或「鹵素」意謂元素週期表之7行之輻射穩定原子中的任一者，諸如為氟、氯、溴及碘。

除非另外說明，否則如本文所用，「 」表示單鍵或雙鍵。

在取代基數目未指定(例如鹵烷基)的情況下，可存在一或多個取代基。舉例而言，「鹵烷基」可包括一或多個相同或不同鹵素。作為另一實例，「 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基苯基」可包括含有一、二或三個原子之相同或不同烷氧基中之一或多者。

如本文所用，除非另外指出，否則關於任何保護基、胺基酸及其他化合物之縮寫均依據其常見用法、公認縮寫或IUPAC-IUB生物化學命名委員會(參見Biochem. 11:942-944 (1972))。

如本文所用之術語「保護基」係指添加至分子以防止分子中之現有基團經歷不合需要之化學反應的任何原子或原子團。保護基部分之實例描述於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版. John Wiley & Sons, 1999, 及J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry Plenum Press*, 1973中，此兩個文獻均以引用的方式併入本文中以達到揭示適合保護基之有限目的。保護基部分可以一定方式選擇，以使得其對某些反應條件穩定且易在適宜階段使用此項技術已知之方法移除。保護基之非限制性清單包括苯甲基；經取代之苯甲基；烷基羰基及烷氧基羰基(例如第三丁氧羰基(BOC)、乙醯基或異丁醯基)；芳基烷基羰基及芳基烷氧基羰基(例如苯甲氧羰基)；經取代之甲基醚(例如甲氧基甲基醚)；經

取代之乙基醚；經取代之苯甲基醚；四氫吡喃基醚；矽烷基(例如三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、三異丙基矽烷氧基甲基、[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基或第三丁基二苯基矽烷基)；酯(例如苯甲酸酯)；碳酸酯(例如碳酸甲氧基甲酯)；磺酸酯(例如甲苯磺酸酯或甲磺酸酯)；非環狀縮酮(例如二甲基縮醛)；環狀縮酮(例如1,3-二噁烷、1,3-二氧雜環戊烷及本文所述之彼等環狀縮酮)；非環狀縮醛；環狀縮醛(例如本文所述之彼等環狀縮醛)；非環狀半縮醛；環狀半縮醛；環狀二硫縮酮(例如1,3-二噻吩或1,3-二硫雜環戊烷)；原酸酯(例如本文所述之彼等原酸酯)；及三芳基甲基(例如三苯甲基；單甲氧基三苯甲基(MMTr)；4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)；4,4',4''-三甲氧基三苯甲基(TMTr)；及本文所述之彼等三芳基甲基)。

如本文所用之「離去基」係指在化學反應中能夠由另一原子或部分取代之任何原子或部分。更特定言之，在一些實施例中，「離去基」係指在親核取代反應中經取代之原子或部分。在一些實施例中，「離去基」為作為強酸之共軛鹼之任何原子或部分。適合離去基之實例包括(但不限於)甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟乙酸酯及鹵素(例如 I、Br 及 Cl)。離去基之非限制性特徵及實例可在例如 *Organic Chemistry*, 第二版, Francis Carey (1992), 第328-331頁；*Introduction to Organic Chemistry*, 第二版, Andrew Streitwieser 及 Clayton Heathcock (1981), 第169-171頁；及 *Organic Chemistry*, 第五版, John McMurry (2000), 第398頁及第408頁中找到；以上所有者出於揭示脫離基之特徵及實例之有限目的以引用之方式併入本文中。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指對其所投與之生物不產生顯著刺激且不消除化合物之生物活性及特性之化合物的鹽。在一些實施例中，鹽為化合物之酸加成鹽。醫藥鹽可藉由使化合物與無機酸反應

獲得，無機酸為諸如氫鹵酸(例如鹽酸或氫溴酸)、硫酸、硝酸及磷酸。醫藥鹽亦可藉由使化合物與有機酸(諸如脂族或芳族羧酸或磺酸，例如甲酸、乙酸、丁二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、菸鹼酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸或萘磺酸)反應而獲得。醫藥鹽亦可藉由使化合物與鹼反應以形成鹽(諸如銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣或鎂鹽；有機鹼(諸如二環己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、參(羥甲基)甲胺、C₁-C₇烷基胺、環己胺、三乙醇胺、乙二胺)之鹽；及與胺基酸(諸如精胺酸及離胺酸)之鹽)而獲得。

除非另有明確規定，否則本申請案中所用、尤其隨附申請專利範圍中所用之術語及片語及其變化形式應視為開放性的(相較於限制性)。舉前述內容為例，術語『包括』應理解為意謂『包括(不限於)』、『包括(但不限於)』或其類似術語；如本文所用之術語『包含』與『包括』、『含有』或『其特徵為』同義且為包含性的或開放性的且不排除其他未列要素或方法步驟；術語『具有』應解釋為『至少具有』；術語『包括』應解釋為『包括(但不限於)』；術語『實例』用於提供所論述項目之例示性情形，並非其窮舉性或限制性清單；且使用如『較佳的』、『較佳』、『所要』或『合乎需要的』之術語及具有類似含義之詞語不應理解為意指某些特徵對於結構或功能而言為關鍵的、必需的或甚至重要的，而實際上僅意欲強調替代或其他特徵可用於或可不用於特定實施例中。另外，術語「包含」應與片語「至少具有」或「至少包括」同義解釋。當用於製程之情形下時，術語「包含」意謂該製程至少包括所述步驟，但可包括其他步驟。當用於化合物、組合物或裝置之情形下時，術語「包含」意謂該化合物、組合物或裝置至少包括所述特徵或組分，但亦可包括其他特徵或組分。同樣，除非另外明確說明，否則與連接詞『及』關聯之一組項目不應理解為需要

彼等項目中之每一者均存在於群組中，而應理解為『及/或』。類似地，除非另外明確說明，否則與連接詞『或』關聯之一組項目不應理解為在彼群組中需要相互排他性，而應理解為『及/或』。

關於本文中實質上任何複數及/或單數術語之使用，熟習此項技術者可視對情形及/或應用適當而自複數轉變為單數及/或自單數轉變為複數。為清晰起見，本文中可明確闡述不同的單數/複數排列。不定冠詞「一個(a或an)」不排除複數個。單一處理器或其他元件可滿足申請專利範圍中所述之數種項目之功能。在彼此不同之依附請求項中敘述某些方法的純粹實情並非表明此等方法不能有利地組合使用。申請專利範圍中之任何元件符號不應視為限制範疇。

應理解，在具有一或多個對掌性中心之任何本文所述化合物中，若不明確指定絕對立體化學，則各中心可獨立地具有R組態或S組態或其混合物。因此，本文提供之化合物可為對映異構性純、對映異構性增濃、外消旋混合物、非對映異構性純、非對映異構性增濃或立體異構混合物。另外，應理解，在具有一或多個雙鍵(其產生可定義為E或Z型之幾何異構體)之本文所述任何化合物中，各雙鍵可獨立地為E或Z型或其混合型。

同樣，應理解，在任何所述化合物中，所有互變異構形式亦均意欲包括在內。

應理解，當本文中所揭示之化合物具有未滿價數時，則價數將以氫或其同位素(例如氫-1 (氕)及氫-2 (氘))填充。

應瞭解，本文所述之化合物可經同位素標記。用諸如氕之同位素取代可獲得某些由更大代謝穩定性產生之治療優勢，諸如增加之活體內半衰期或降低之劑量需求。化合物結構中表示之各化學元素可包括該元素之任何同位素。舉例而言，在化合物結構中，氫原子可明確揭示或理解為存在於化合物中。在可存在氫原子之化合物之任何位置

處，氫原子可為氫之任何同位素，包括(但不限於)氫-1 (氕)及氫-2 (氘)。因此，除非上下文另外明顯指示，否則本文中提及化合物涵蓋所有潛在同位素形式。

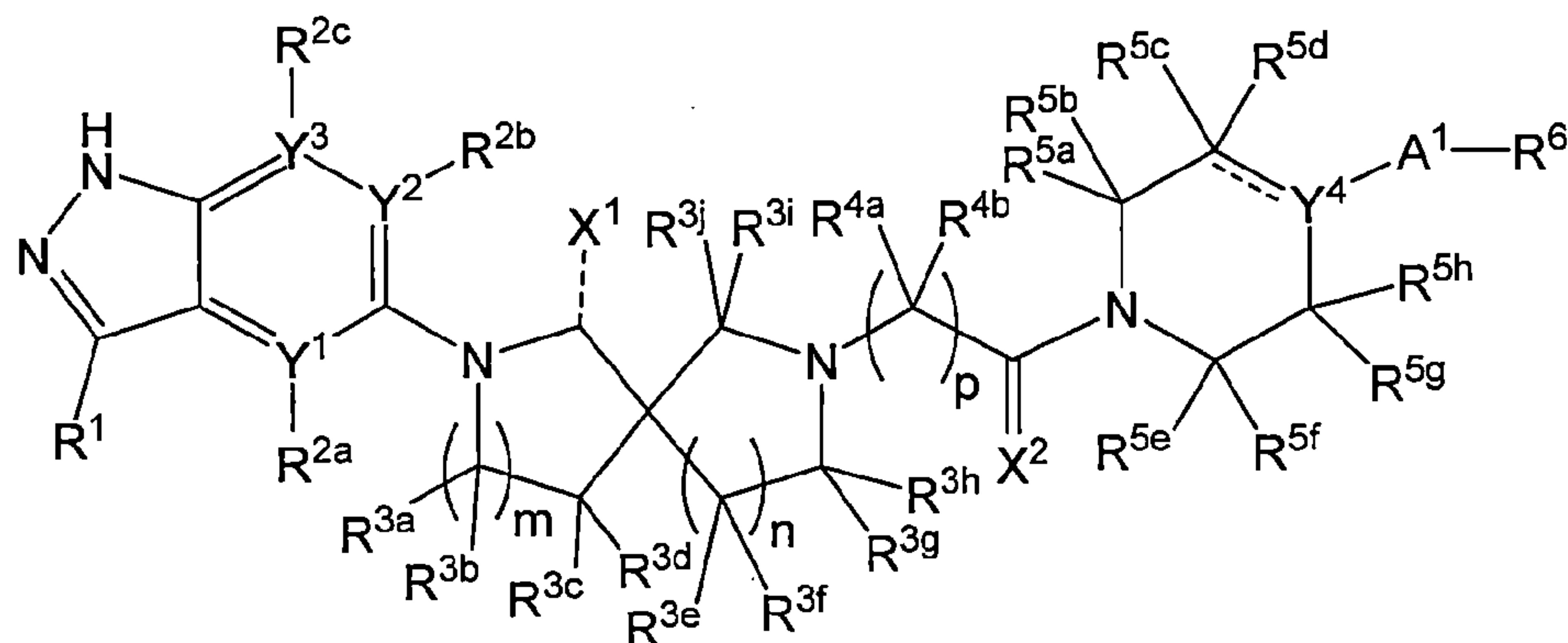
應理解，本文所述之方法及組合包括結晶形式(亦稱為多晶型物，其包括化合物之相同元素組合物之不同晶體填充配置)、非晶相、鹽、溶劑合物及水合物。在一些實施例中，本文所述之化合物以具有醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇或其類似物)之溶劑化形式存在。在其他實施例中，本文所述之化合物以非溶劑化形式存在。溶劑合物含有化學計量抑或非化學計量之量之溶劑，且可在與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇或其類似物)結晶之製程期間形成。溶劑為水時形成水合物，或溶劑為醇時形成醇合物。另外，本文提供之化合物可以非溶劑化以及溶劑化形式存在。一般而言，出於本文所提供之化合物及方法之目的，溶劑化形式視為等效於非溶劑化形式。

當提供值之範圍時，應理解，範圍之上限及下限及上限與下限之間的各介入值涵蓋於實施例內。

化合物

式(I)

本文揭示之一些實施例係關於一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有以下結構：



其中：R¹可選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯

基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之環烯基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)、羥基、視情況經取代之烷氧基、氰基、視情況經取代之C-羧基視情況經取代之N-醯胺基、視情況經取代之脲、硝基、視情況經取代之烴硫基、視情況經取代之鹵烷基、胺基、視情況經取代之經單取代之胺基、視情況經取代之經二取代之胺基及 $-(CR^{1a1}R^{1a2})_q-R^{1b}$ ，其中q可為1、2、3、4、5或6，各 R^{1a1} 及各 R^{1a2} 可各自獨立地為氫、鹵素或未經取代之烷基，且 R^{1b} 可選自羥基、視情況經取代之N-醯胺基、視情況經取代之N-亞磺醯胺基、視情況經取代之N-磺醯胺基、視情況經取代之脲、視情況經取代之烴硫基、胺基、視情況經取代之經單取代之胺基及視情況經取代之經二取代之胺基； Y^1 、 Y^2 及 Y^3 可獨立地為C(碳)或N(氮)，其限制條件為若 Y^1 為C(碳)，則 R^{2a} 可選自氫、鹵素、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)、羥基、視情況經取代之烷氧基、氰基、硝基、視情況經取代之烴硫基、胺基、視情況經取代之經單取代之胺基及視情況經取代之經二取代之胺基，且若 Y^1 為N(氮)，則 R^{2a} 不存在，其限制條件為若 Y^2 為C(碳)，則 R^{2b} 可選自氫、鹵素、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)、羥基、視情況經取代之烷氧基、氰基、硝基、視情況經取代之烴硫基、胺基、視情況經取

代之經單取代之胺基及視情況經取代之經二取代之胺基，且若 Y^2 為N(氮)，則 R^{2b} 不存在，其限制條件為若 Y^3 為C(碳)，則 R^{2c} 可選自氫、鹵素、視情況經取代之、烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)、羥基、視情況經取代之烷氧基、氰基、硝基、視情況經取代之烴硫基、胺基、視情況經取代之經單取代之胺基及視情況經取代之經二取代之胺基，且若 Y^3 為N，則 R^{2c} 不存在，各 R^{3a} 、各 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、各 R^{3e} 、各 R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{3i} 及 R^{3j} 可獨立地選自氫、鹵素、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)羥基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之鹵烷氧基、氰基、視情況經取代之N-醯胺基、視情況經取代之C-羧基、視情況經取代之肱、視情況經取代之醯基脒、視情況經取代之烴硫基、視情況經取代之亞磺醯基、視情況經取代之磺醯基、胺基、視情況經取代之經單取代之胺基、視情況經取代之經二取代之胺基及 $-(CH_2)_r-R^{3k}$ ，其中 r 可為1、2、3、4、5或6，且 R^{3k} 可選自鹵基、羥基、氰基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之烴硫基及視情況經取代之肱；各 R^{4a} 及各 R^{4b} 可獨立地為氫、氘或視情況經取代之烷基； R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及 R^{5h} 可獨立地選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷

基)、視情況經取代之雜環基(烷基)及視情況經取代之C-羧基;或 R^{5b} 及 R^{5c} 可連在一起以形成視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜環基,且 R^{5a} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及 R^{5h} 可獨立地選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)及視情況經取代之C-羧基;或 R^{5f} 及 R^{5g} 可連在一起以形成視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜環基, R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 及 R^{5h} 可獨立地選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)及視情況經取代之C-羧基;或 R^{5b} 及 R^{5c} 可連在一起以形成視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜環基,且 R^{5f} 及 R^{5g} 可連在一起以形成視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜環基,且 R^{5a} 、 R^{5e} 及 R^{5h} 可獨立地選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)及視情況經取代之C-羧基;或 R^{5b} 及 R^{5g} 可經由 Y^5 連接,其中 Y^5 為 $(CR^{5i}R^{5j})_s$,其中 s 可為1、2或3,且各 R^{5i} 及各 R^{5j} 可獨立地為氫、鹵素或未經取代之烷基,且 R^{5a} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 及 R^{5h} 可獨立地選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情

況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)及視情況經取代之C-羧基； R^{5c} 及 R^{5e} 可經由 Y^6 連接，其中 Y^6 可為 $(CR^{5k}R^{5l})_t$ ，其中 t 可為1、2或3，且各 R^{5k} 及各 R^{5l} 可獨立地為氫、鹵素或未經取代之烷基，且 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及 R^{5h} 可獨立地選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)及視情況經取代之C-羧基； R^6 可為視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基； A^1 可選自視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜環基； X^1 可為氫、O(氧)或S(硫)，其限制條件為若 X^1 為氫，則-----可為單鍵，且若 X^1 為O(氧)或S(硫)，則-----可為雙鍵； X^2 可為O(氧)或S(硫)； Y^4 可為C(Y^{1a})、C(碳)或N(氮)， Y^{1a} 可選自氫、鹵素、未經取代之 C_{1-4} 烷基及-O- C_{1-4} 烷基；-----可為單鍵或雙鍵；其中若 Y^4 為C(Y^{1a})且-----為單鍵，則 R^{5d} 可選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)及視情況經取代之C-羧基，其中若 Y^4 為C且-----為雙鍵，則 R^{5d} 不存在，且其中若 Y^4 為N(氮)，則-----為單鍵且 R^{5d} 可選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳

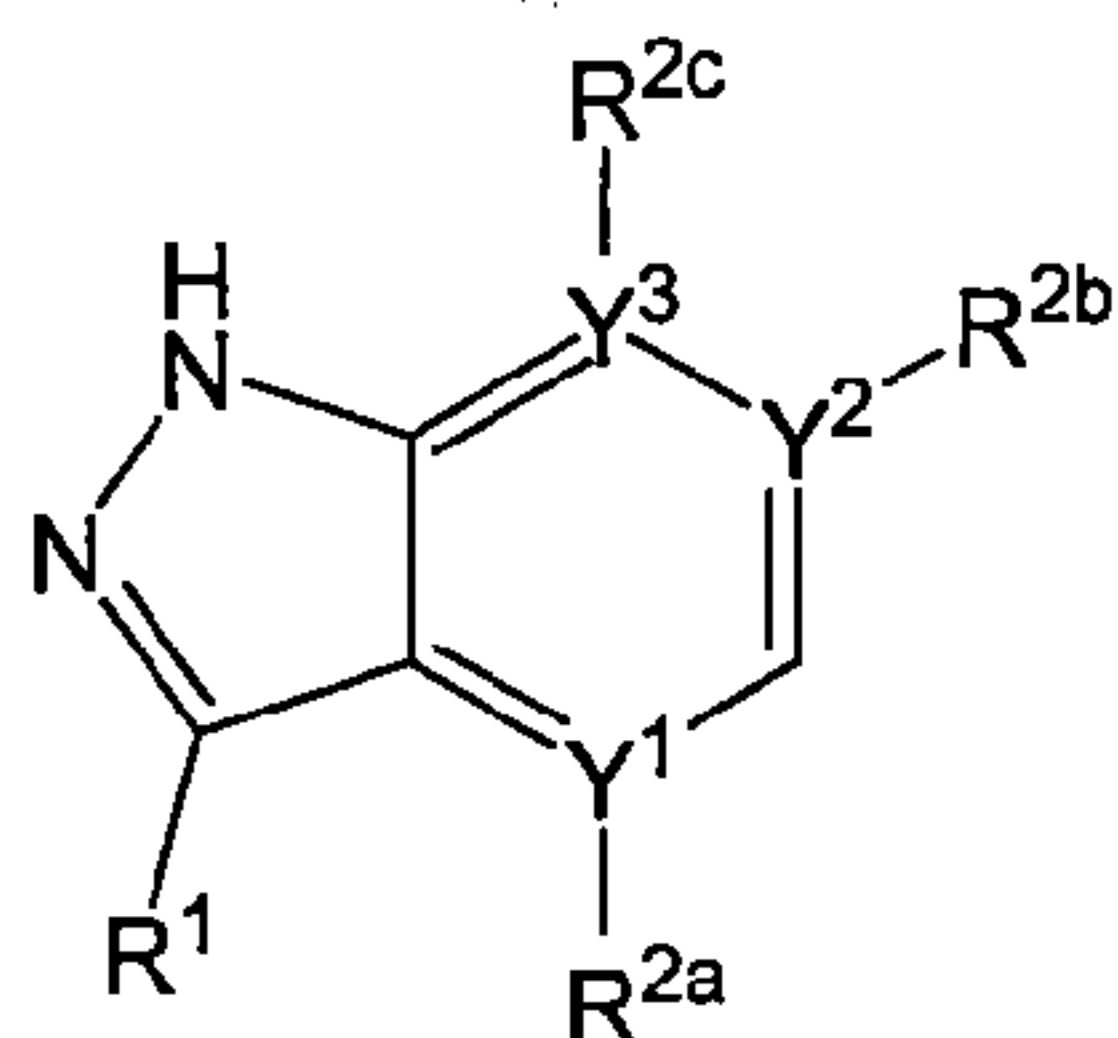
基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)及視情況經取代之C-羧基；
m可為0、1或2；n可為0、1或2；且p可為1、2或3。(以下稱為「段落A」)

在一些實施例中， R^1 可為氫。在其他實施例中， R^1 可為視情況經取代之烷基，諸如視情況經取代之 C_{1-8} 烷基。 C_{1-8} 烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈)、己基(分支鏈及直鏈)、庚基(支鏈及直鏈)及辛基(分支鏈及直鏈)。在其他實施例中， R^1 可為視情況經取代之烯基。

環狀部分可存在於 R^1 處。在一些實施例中， R^1 可為視情況經取代之環烷基。作為一個實例， R^1 可為視情況經取代之 C_{4-8} 環烷基。在其他實施例中， R^1 可為經取代或未經取代之 C_5 環烷基，例如經取代或未經取代之雙環[1.1.1]戊烷。在其他實施例中， R^1 可為視情況經取代之環烯基，諸如視情況經取代之 C_{6-8} 環烯基。在一些實施例中， R^1 可為視情況經取代之芳基，例如視情況經取代之苯基或視情況經取代之萘基。在其他實施例中， R^1 可為視情況經取代之雜芳基，諸如視情況經取代之單環雜芳基或視情況經取代之雙環雜芳基。在其他實施例中， R^1 可為視情況經取代之雜環基。視情況存在之雜環基之實例包括視情況經取代之單環雜環基或視情況經取代之雙環雜環基。在其他實施例中， R^1 可為視情況經取代之環烷基(烷基)。在一些實施例中， R^1 可為視情況經取代之環烯基(烷基)。在其他實施例中， R^1 可為視情況經取代之芳基(烷基)，例如經取代或未經取代之苯甲基。在其他實施例中， R^1 可為視情況經取代之雜芳基(烷基)。在其他實施例中， R^1 可為視情況經取代之雜環基(烷基)。

在其他實施例中， R^1 可為羥基。在其他實施例中， R^1 可為視情況經取代之烷氧基。在其他實施例中， R^1 可為氰基。在一些實施例中， R^1 可為視情況經取代之C-羧基。在其他實施例中， R^1 可為視情況經取

代之N-醯胺基。在其他實施例中， R^1 可為視情況經取代之脛。在其他實施例中， R^1 可為硝基。在一些實施例中， R^1 可為視情況經取代之烴硫基。在其他實施例中， R^1 可為視情況經取代之鹵烷基。在其他實施例中， R^1 可為胺基。在其他實施例中， R^1 可為視情況經取代之經單取代之胺基。在一些實施例中， R^1 可為視情況經取代之經二取代之胺基。在其他實施例中， R^1 可為 $-(CR^{1a1}R^{1a2})_q-R^{1b}$ ，其中 q 可為1、2、3、4、5或6，各 R^{1a} 及各 R^{1a2} 可獨立地為氫、鹵素或未經取代之烷基，且 R^{1b} 可選自烴基、視情況經取代之N-醯胺基、視情況經取代之N-亞磺醯胺基、視情況經取代之N-磺醯胺基、視情況經取代之脛、視情況經取代之烴硫基、胺基、視情況經取代之經單取代之胺基及視情況經取代之經二取代之胺基。在一些實施例中， R^1 可為 $-(CH_2)_q-R^{1b}$ 。

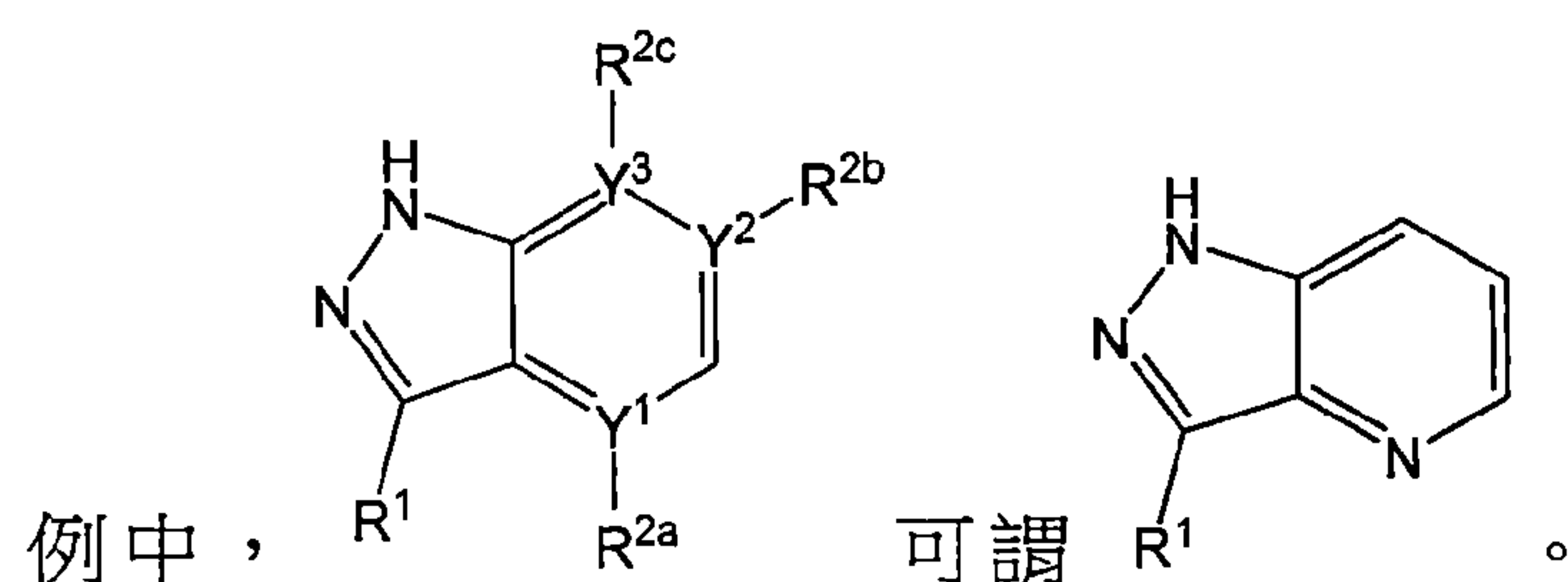
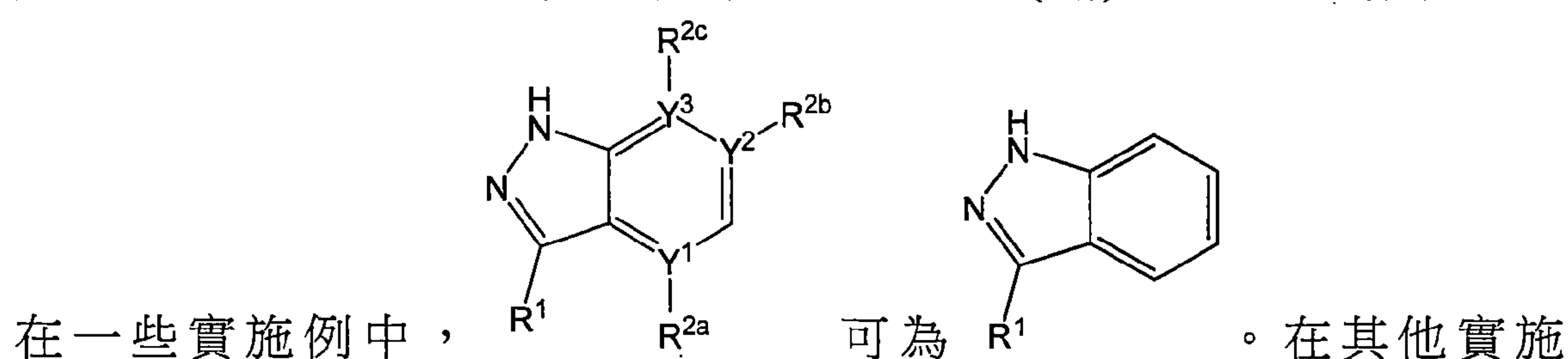


之6員環包括 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 。在一些實施例中， Y^1 、 Y^2 及 Y^3 可獨立地為C(碳)或N(氮)。在一些實施例中， Y^1 可為C(碳)，則 R^{2a} 可選自氫、鹵素、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)、烴基、視情況經取代之烷氧基、氰基、硝基、視情況經取代之烴硫基、胺基、視情況經取代之經單取代之胺基及視情況經取代之經二取代之胺基。在一些實施例中， Y^1 可為C且 R^{2a} 可為氫。在其他實施例中， Y^1 可為C且 R^{2a} 可為鹵素或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， Y^1 可為N(氮)，則 R^{2a} 不存在。

在一些實施例中， Y^2 可為C(碳)，則 R^{2b} 可選自氫、鹵素、視情況

經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)、羥基、視情況經取代之烷氧基、氰基、硝基、視情況經取代之烴硫基、胺基、視情況經取代之經單取代之胺基及視情況經取代之經二取代之胺基。在一些實施例中， Y^2 可為C且 R^{2b} 可為氫。在其他實施例中， Y^2 可為C且 R^{2b} 可為鹵素或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， Y^2 可為N(氮)，則 R^{2b} 不存在。

在一些實施例中， Y^3 可為C(碳)，則 R^{2c} 可選自氫、鹵素、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)、羥基、視情況經取代之烷氧基、氰基、硝基、視情況經取代之烴硫基、胺基、視情況經取代之經單取代之胺基及視情況經取代之經二取代之胺基。在一些實施例中， Y^3 可為C且 R^{2c} 可為氫。在其他實施例中， Y^3 可為C且 R^{2c} 可為鹵素或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， Y^3 可為N(氮)，則 R^{2c} 不存在。



式(I)化合物之螺連接部分之各環之尺寸可獨立地發生改變。在

一些實施例中， m 可為0，以使得環為4員環。在其他實施例中， m 可為1，以使得環為5員環。在其他實施例中， m 可為2，以使得環為6員環。在一些實施例中， n 可為0，以使得環為4員環。在其他實施例中， n 可為1，以使得環為5員環。在其他實施例中， n 可為2，以使得環為6員環。

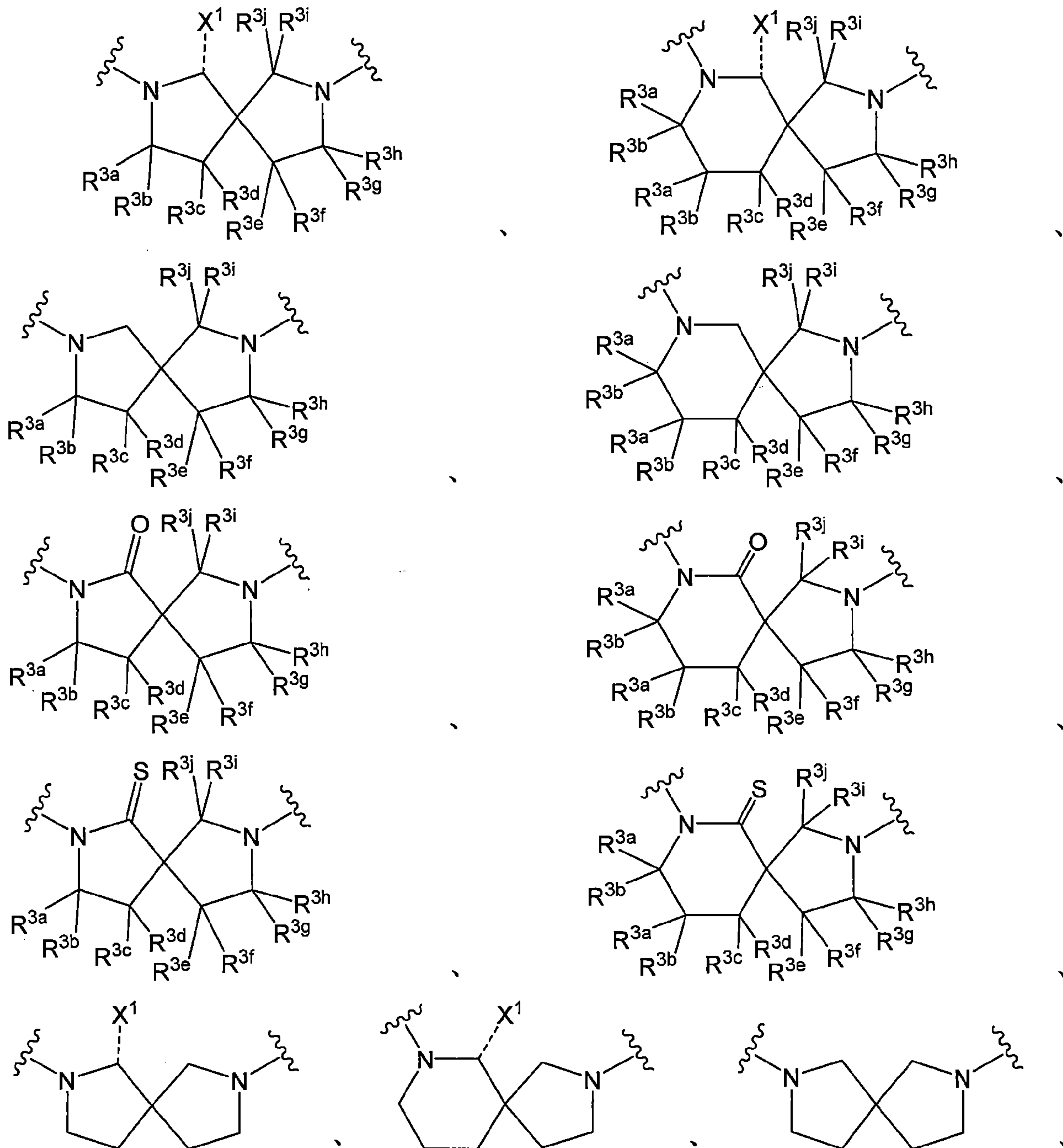
在一些實施例中， X^1 可為氫且-----可為單鍵。在其他實施例中， X^1 可為O(氧)且-----可為雙鍵。在其他實施例中， X^1 可為S(硫)且-----可為雙鍵。

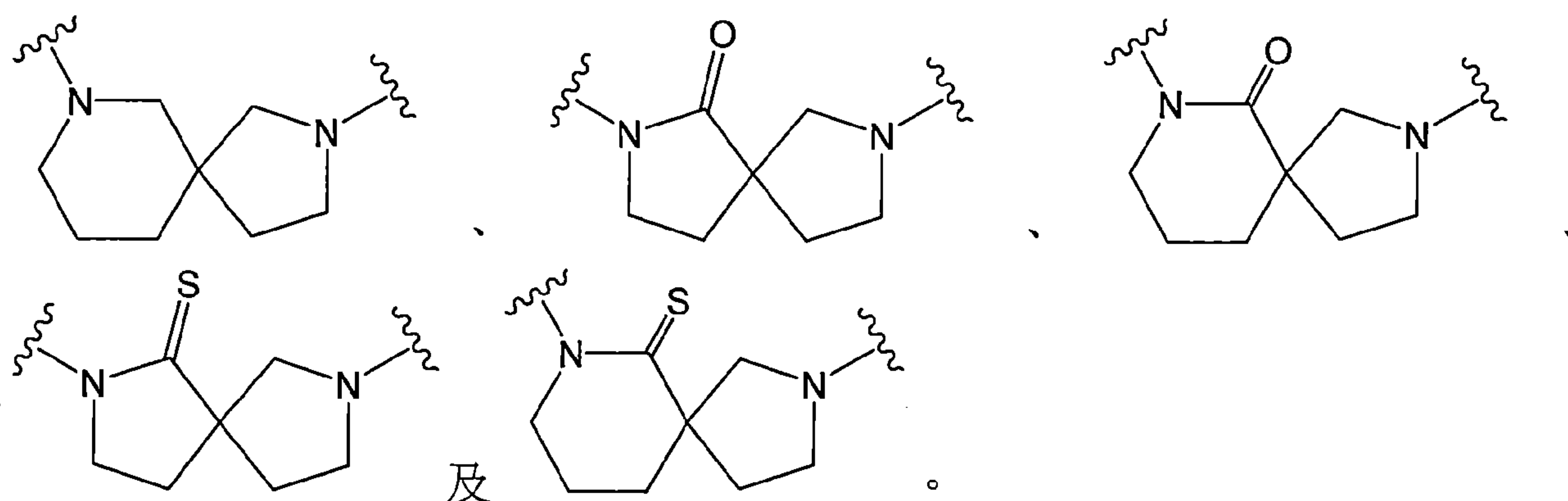
式(I)化合物之螺連接部分可經取代或未經取代。在一些實施例中，各 R^{3a} 、各 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、各 R^{3e} 、各 R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{3i} 及 R^{3j} 可獨立地選自氫、鹵素、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)經基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之鹵烷氧基、氰基、視情況經取代之N-醯胺基、視情況經取代之C-羧基、視情況經取代之肱、視情況經取代之醯基脒、視情況經取代之經硫基、視情況經取代之亞磺醯基、視情況經取代之磺醯基、胺基、視情況經取代之經單取代之胺基、視情況經取代之經二取代之胺基及 $-(CH_2)_r-R^{3k}$ ，其中 r 可為1、2、3、4、5或6，且 R^{3k} 可選自鹵基、經基、氰基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之經硫基及視情況經取代之肱。當螺連接部分經取代時，可存在1、2、3、4、5或大於5個基團。在一些實施例中，各 R^{3a} 、各 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、各 R^{3e} 、各 R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{3i} 及 R^{3j} 可為氫。在其他實施例中，各 R^{3a} 、各 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、各 R^{3e} 、各 R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{3i} 及 R^{3j} 中之至少一者可為視情況經取代之 C_{1-4} 烷氧基。在其他實施例

中，各 R^{3a} 、各 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、各 R^{3e} 、各 R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{3i} 及 R^{3j} 中之至少一者可為視情況經取代之 C_{1-4} 烴硫基。

在一些實施例中，各 R^{4a} 及各 R^{4b} 各可為氫。在其他實施例中，各 R^{4a} 及各 R^{4b} 中之一者可為氬。在其他實施例中，各 R^{4a} 及各 R^{4b} 中之一者可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

式(I)化合物之螺連接部分之實例包括(但不限於)以下：





在一些實施例中， p 可為1。在其他實施例中， p 可為2。在其他實施例中， p 可為3。當 p 為1時，亞甲基可未經取代或經取代。當 p 為2時，伸乙基之各碳可未經取代或經取代。當 p 為3時，伸丙基之各碳可未經取代或經取代。在一些實施例中，亞甲基(當 p 為1時)、伸乙基(當 p 為2時)及伸丙基(當 p 為3時)可獨立地經視情況經取代之烷基，例如視情況經取代之 C_{1-4} 烷基取代。

在一些實施例中， Y^4 可為 $C(Y^{1a})$ 、 C (碳)或 N (氮)，-----可為單鍵或雙鍵， Y^{1a} 可選自氫、鹵素、未經取代之 C_{1-4} 烷基及 $-O-C_{1-4}$ 烷基，且多個基團可存在於 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及 R^{5h} 處。在一些實施例中， R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及 R^{5h} 可獨立地選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)及視情況經取代之 C -羧基。

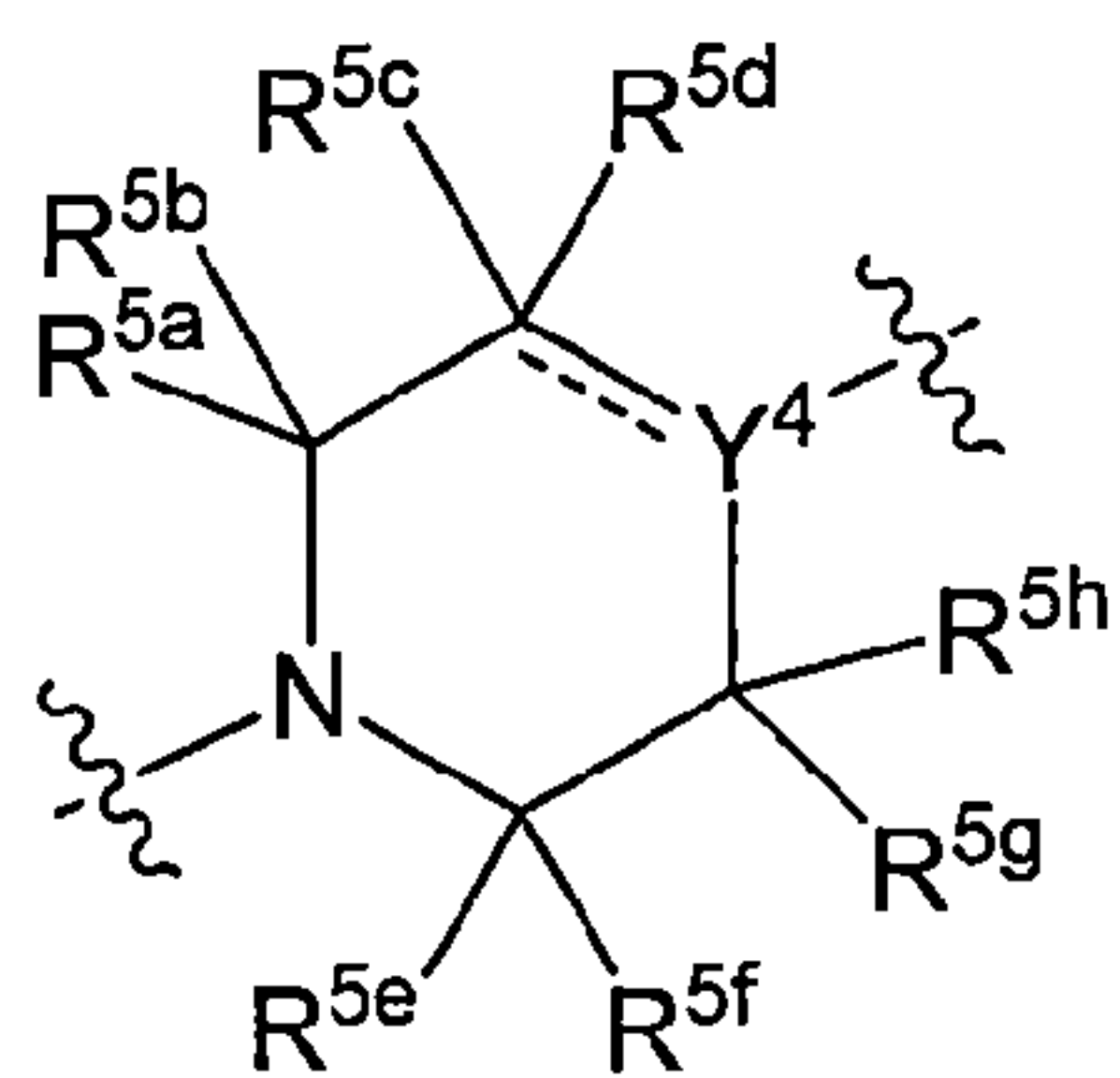
在一些實施例中， Y^4 可為 $C(Y^{1a})$ ，-----可為單鍵，且 R^{5d} 可選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)及

視情況經取代之C-羧基。在其他實施例中， Y^4 可為C(碳)，-----可為雙鍵，且 R^{5d} 可不存在。在其他實施例中， Y^4 可為N(氮)，-----可為單鍵，且 R^{5d} 可選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)及視情況經取代之C-羧基。

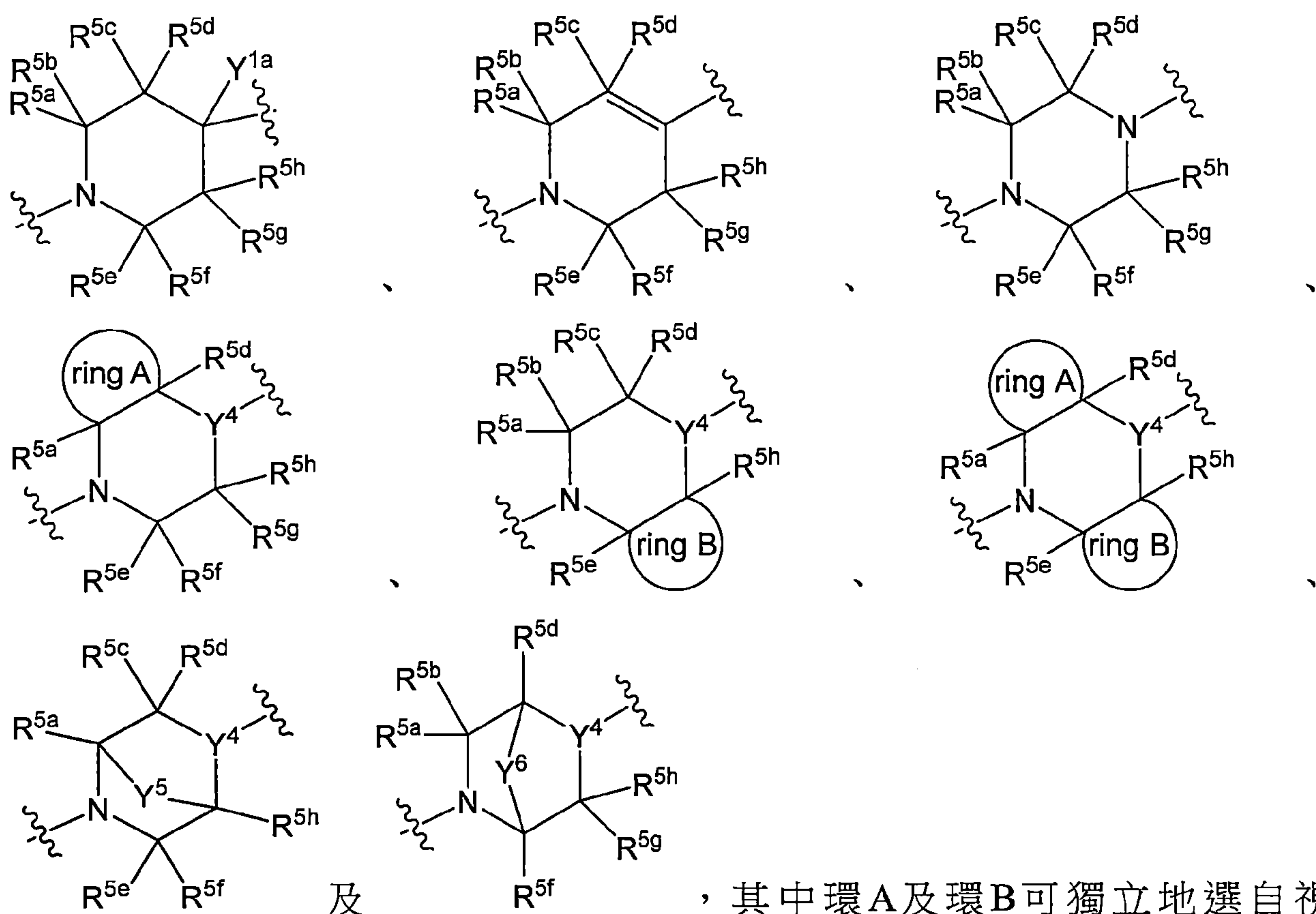
在一些實施例中， R^{5b} 及 R^{5c} 可連在一起以形成視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜環基，且 R^{5a} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及 R^{5h} 可獨立地選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)及視情況經取代之C-羧基。在其他實施例中， R^{5f} 及 R^{5g} 可連在一起以形成視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜環基， R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 及 R^{5h} 可獨立地選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)及視情況經取代之C-羧基。在其他實施例中， R^{5b} 及 R^{5c} 可連在一起以形成視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜環基，且 R^{5f} 及 R^{5g} 可連在一起以形成視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜環基，且 R^{5a} 、 R^{5e} 及 R^{5h} 可獨立地選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之

之雜芳基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)及視情況經取代之C-羧基。

在一些實施例中， R^{5b} 及 R^{5g} 可經由 Y^5 連接，其中 Y^5 可為 $(CR^{5i}R^{5j})_s$ ，其中 s 可為1、2或3，且各 R^{5i} 及各 R^{5j} 可獨立地為氫、鹵素或未經取代之烷基，且 R^{5a} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 及 R^{5h} 可獨立地選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)及視情況經取代之C-羧基。在一些實施例中， Y^5 可為 $(CH_2)_s$ 。在其他實施例中， R^{5c} 及 R^{5e} 可經由 Y^6 連接，其中 Y^6 可為 $(CR^{5k}R^{5l})_t$ ，其中 t 可為1、2或3，且各 R^{5k} 及 R^{5l} 可獨立地為氫、鹵素或未經取代之烷基，且 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及 R^{5h} 可獨立地選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基(烷基)、視情況經取代之芳基(烷基)、視情況經取代之雜芳基(烷基)、視情況經取代之雜環基(烷基)及視情況經取代之C-羧基。在一些實施例中， Y^6 可為 $(CH_2)_t$ 。



環之實例包括(但不限於)以下：



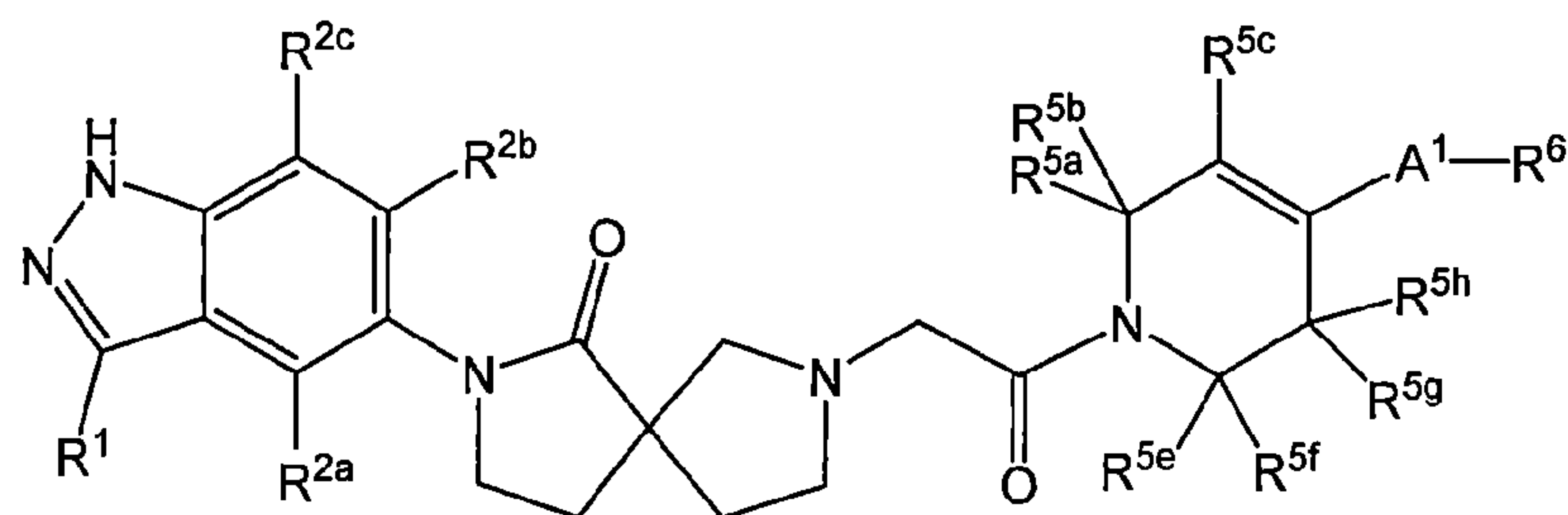
，其中環A及環B可獨立地選自視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜環基。

在一些實施例中， A^1 可為視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基。作為一個實例， A^1 可為視情況經取代之單環 C_{5-10} 環烷基。作為另一實例， A^1 可為視情況經取代之雙環 C_{3-10} 環烷基。在一些實施例中， A^1 可為經取代或未經取代之雙環[1.1.1]戊烷。在一些實施例中， A^1 可為視情況經取代之 C_{3-10} 環烯基。視情況經取代之 C_{3-10} 環烯基之實例包括視情況經取代之單環 C_{5-10} 環烯基及視情況經取代之雙環 C_{3-10} 環烯基。在一些實施例中， A^1 可為視情況經取代之芳基，諸如視情況經取代之苯基。在其他實施例中， A^1 可為視情況經取代之雜芳基，例如視情況經取代之吡啶、視情況經取代之嘧啶及視情況經取代之噻唑。在其他實施例中， A^1 可為視情況經取代之雜環基。當 A^1 為視情況經取代之雜芳基時，雜芳基可為視情況經取代之單環雜芳基或視情況經取代之雙環雜芳基。當 A^1 為視情況經取代之雜環基時，雜芳基可為視情況經取代之單環雜

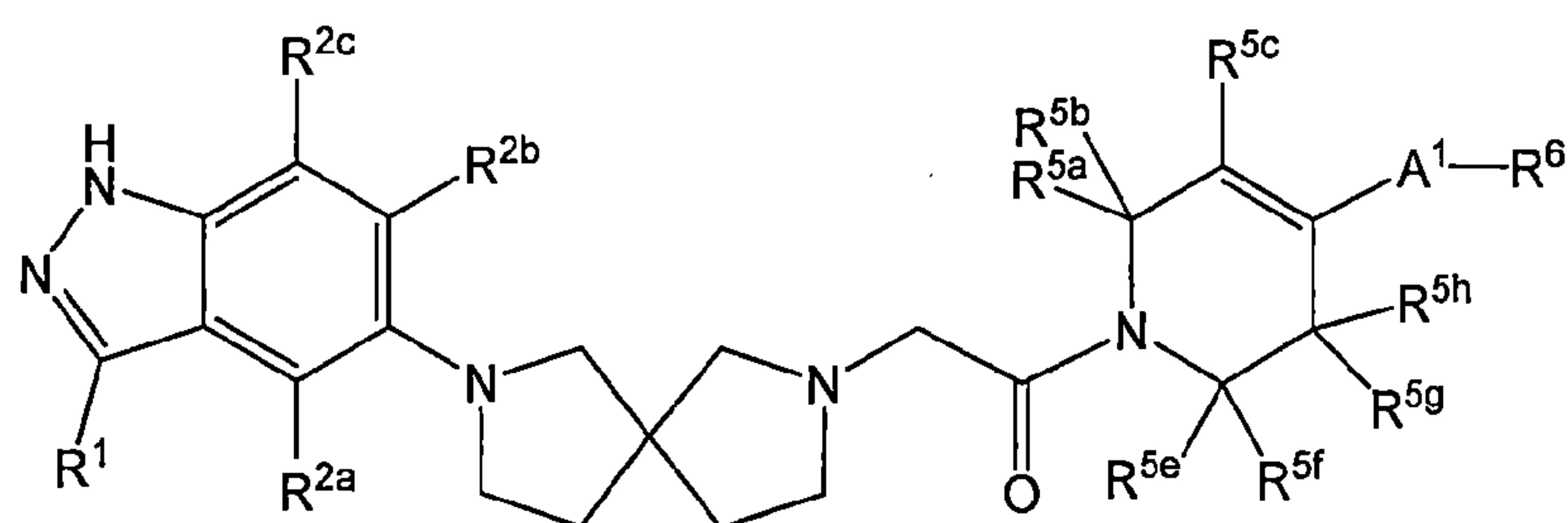
環基或視情況經取代之雙環雜環基。

在一些實施例中， R^6 可為視情況經取代之芳基，例如視情況經取代之苯基。在其他實施例中， R^6 可為視情況經取代之雜芳基。在其他實施例中， R^6 可為視情況經取代之雜環基。適合之視情況經取代之雜芳基之實例包括視情況經取代之單環雜芳基(諸如視情況經取代之吡啶、視情況經取代之嘧啶、視情況經取代之三唑、視情況經取代之異噁唑、視情況經取代之噁唑、視情況經取代之咪唑及視情況經取代之吡唑)及視情況經取代之雙環雜芳基；視情況經取代之雜環基之實例包括視情況經取代之單環雜環基及視情況經取代之雙環雜環基。在一些實施例中， R^6 可為視情況經取代之1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮或視情況經取代之1,2,3-噁二唑-5(2H)-酮。

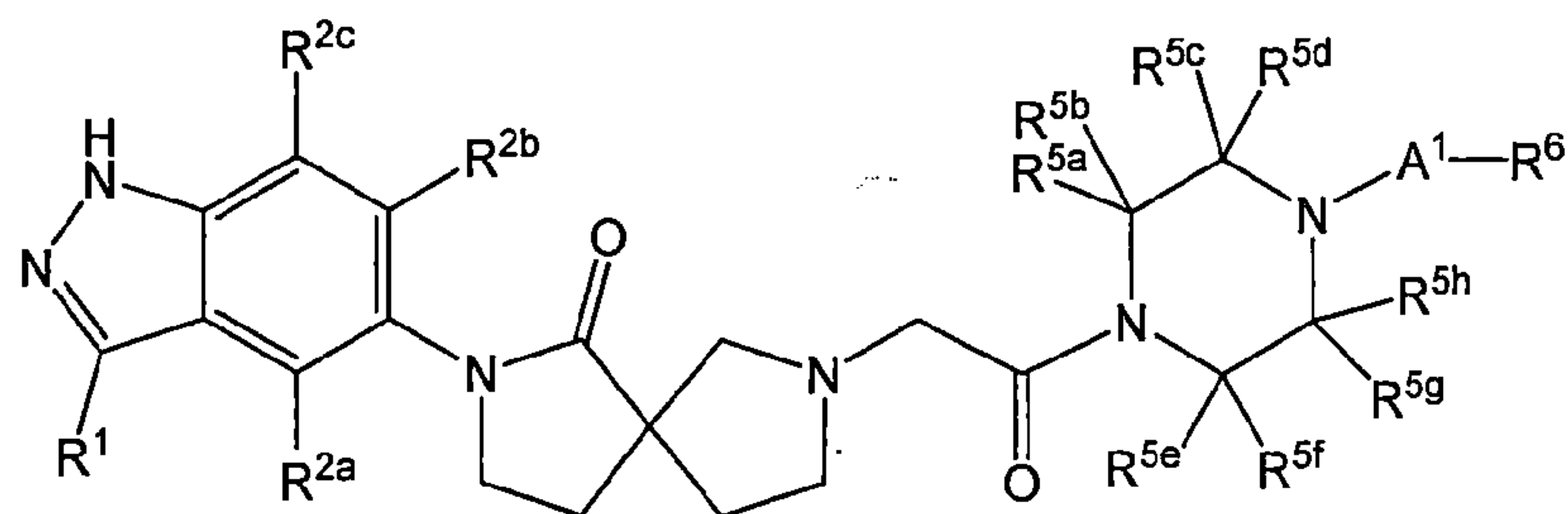
式(I)化合物之實例或其醫藥學上可接受之鹽包括以下：



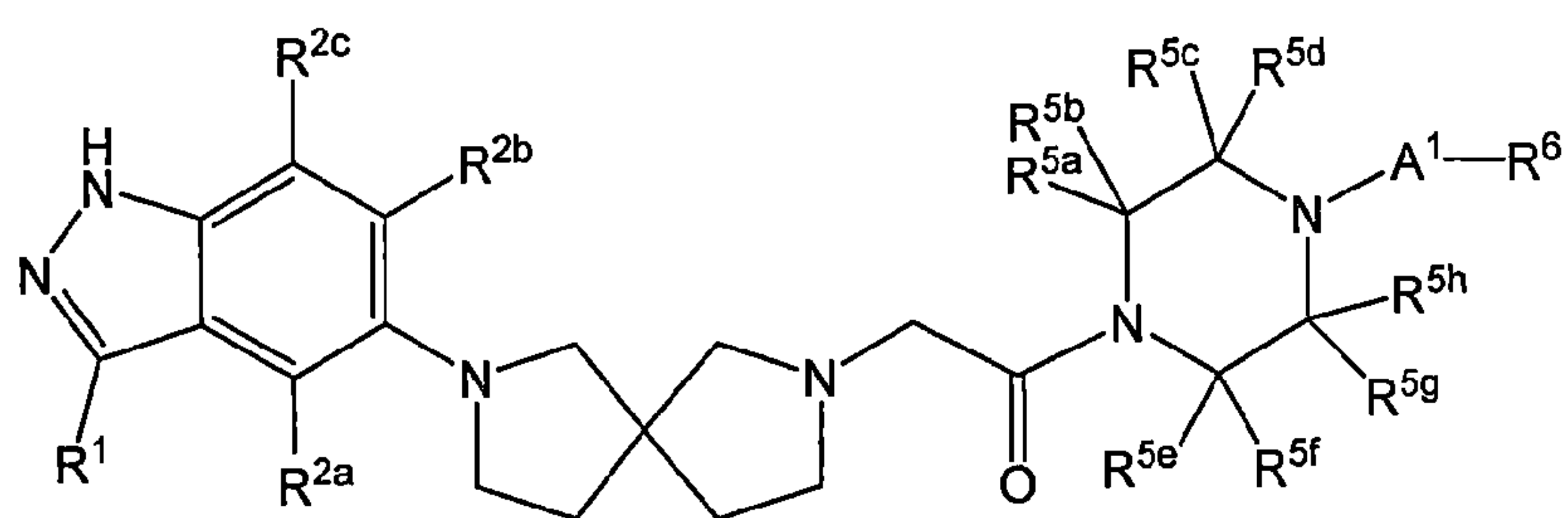
(Ia)



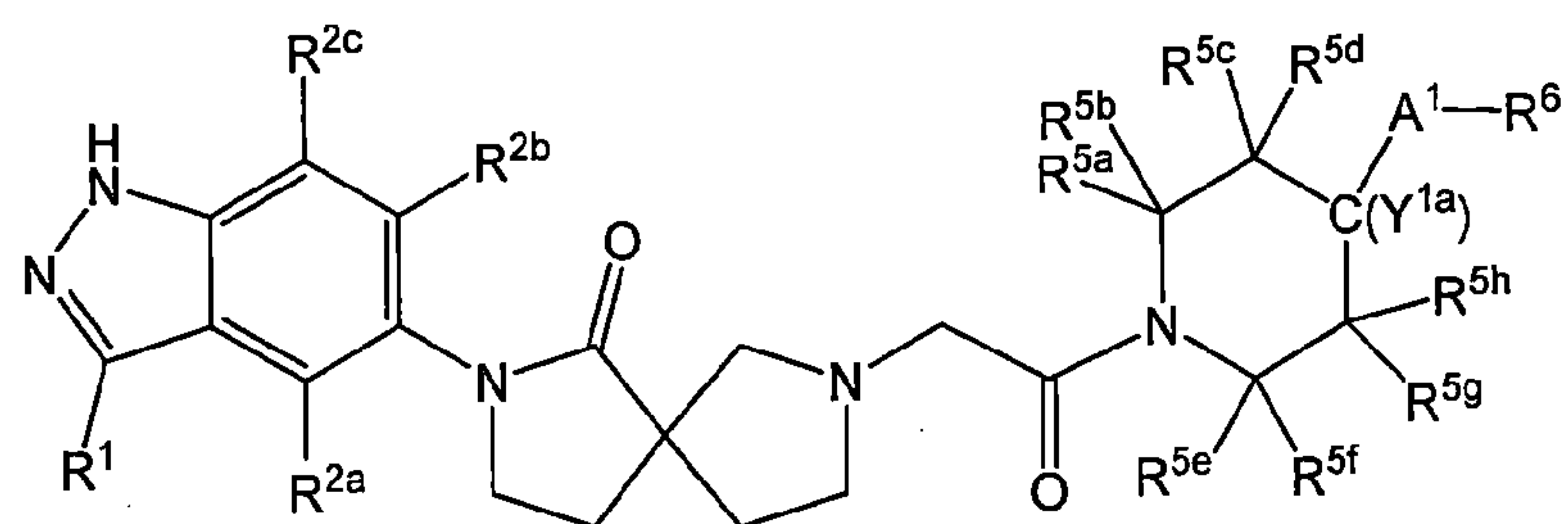
(Ib)



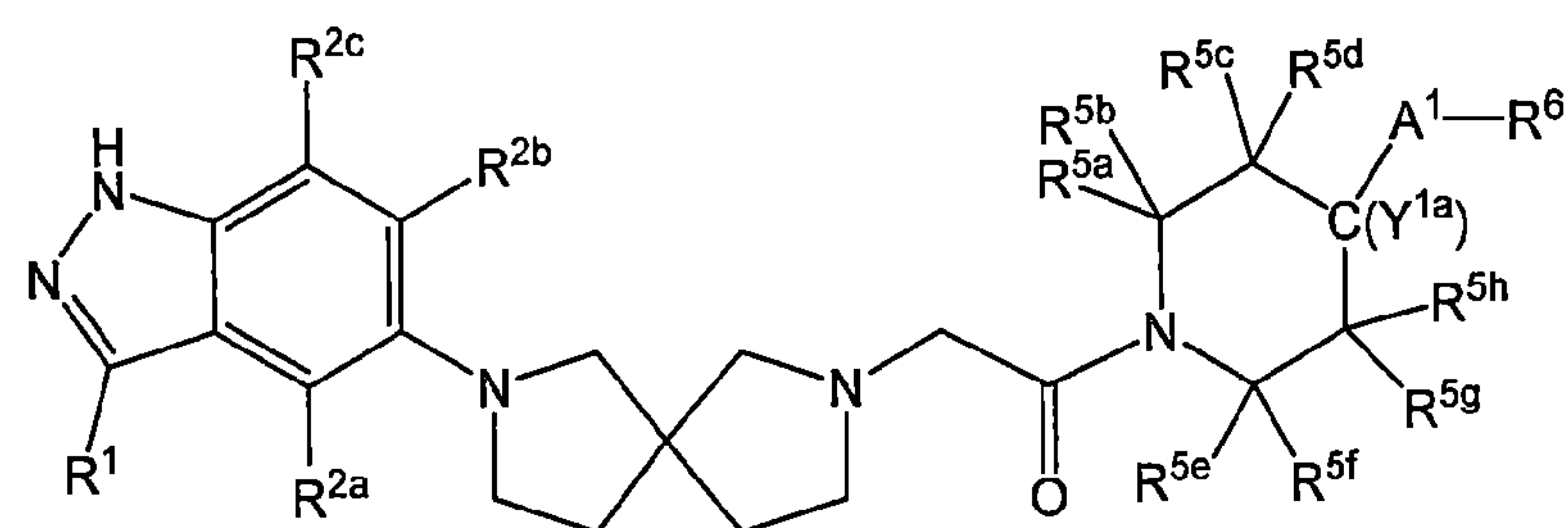
(Ic)



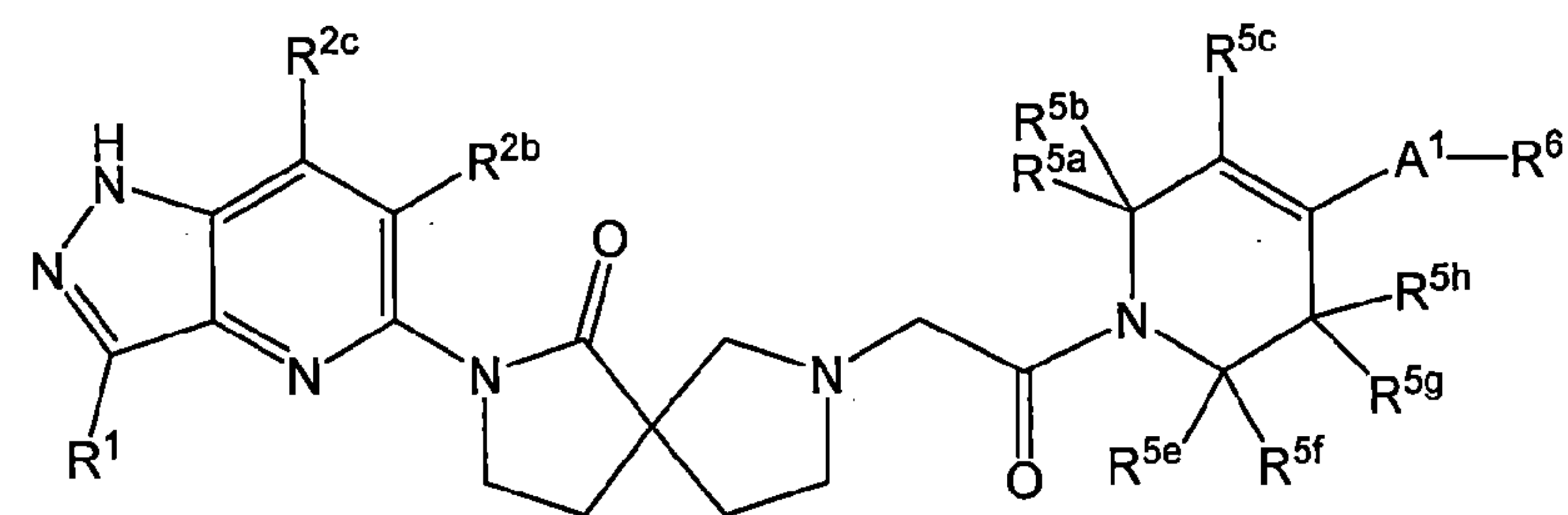
(Id)



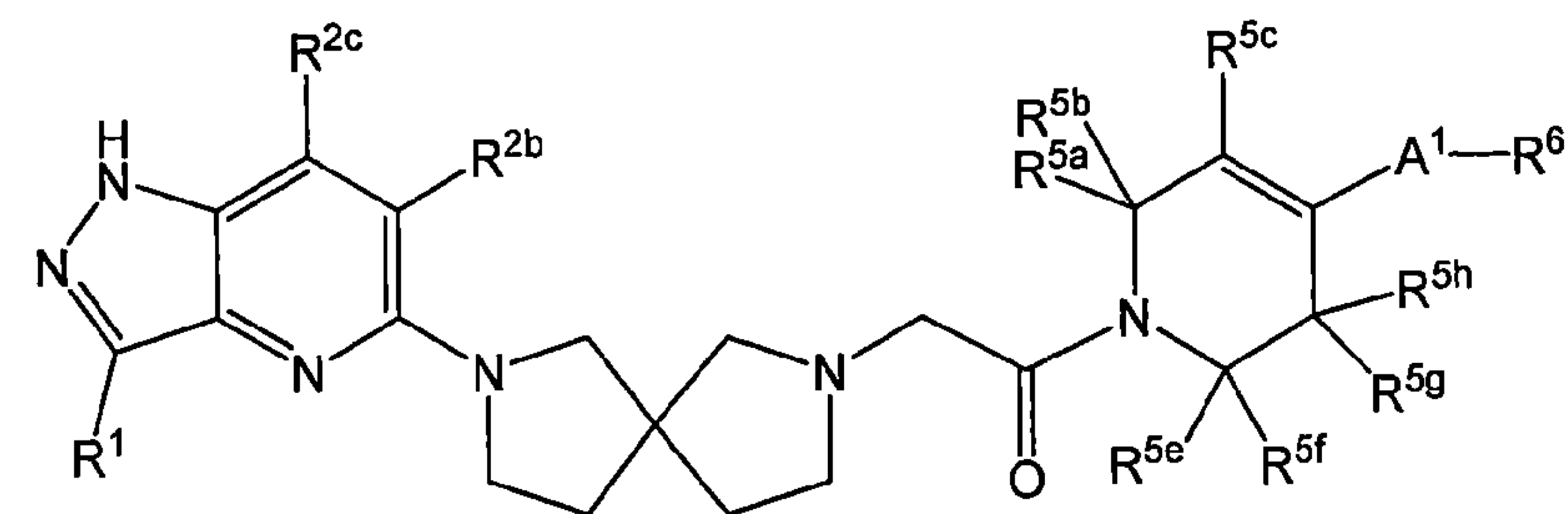
(Ie)



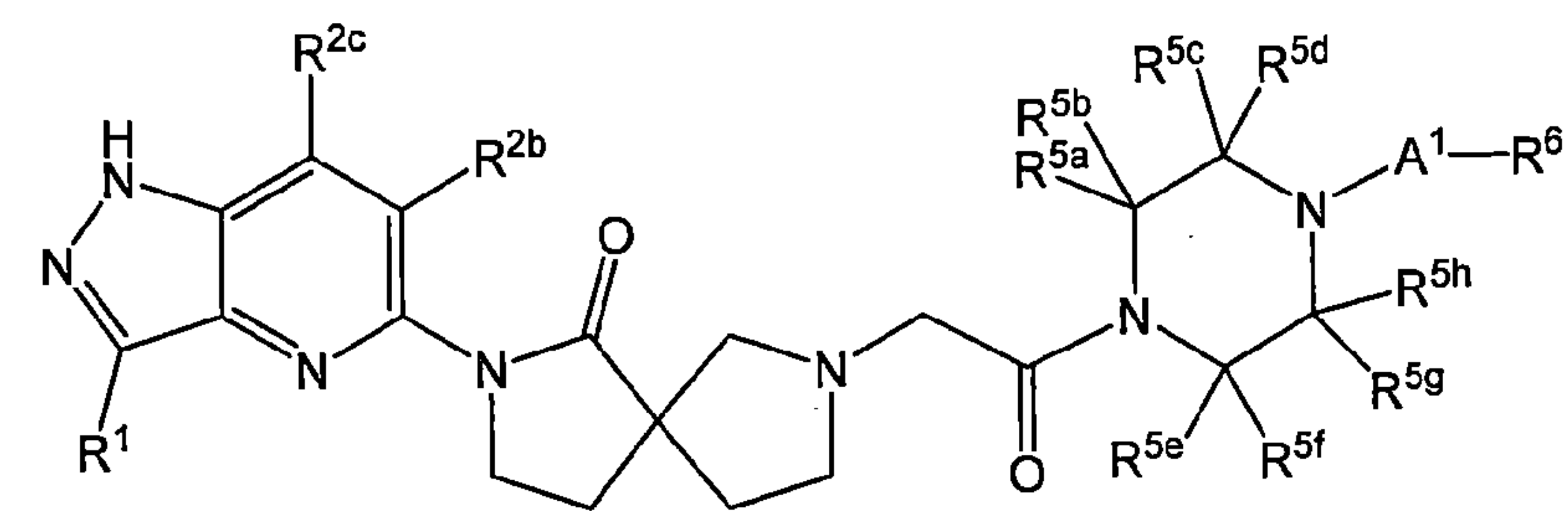
(If)



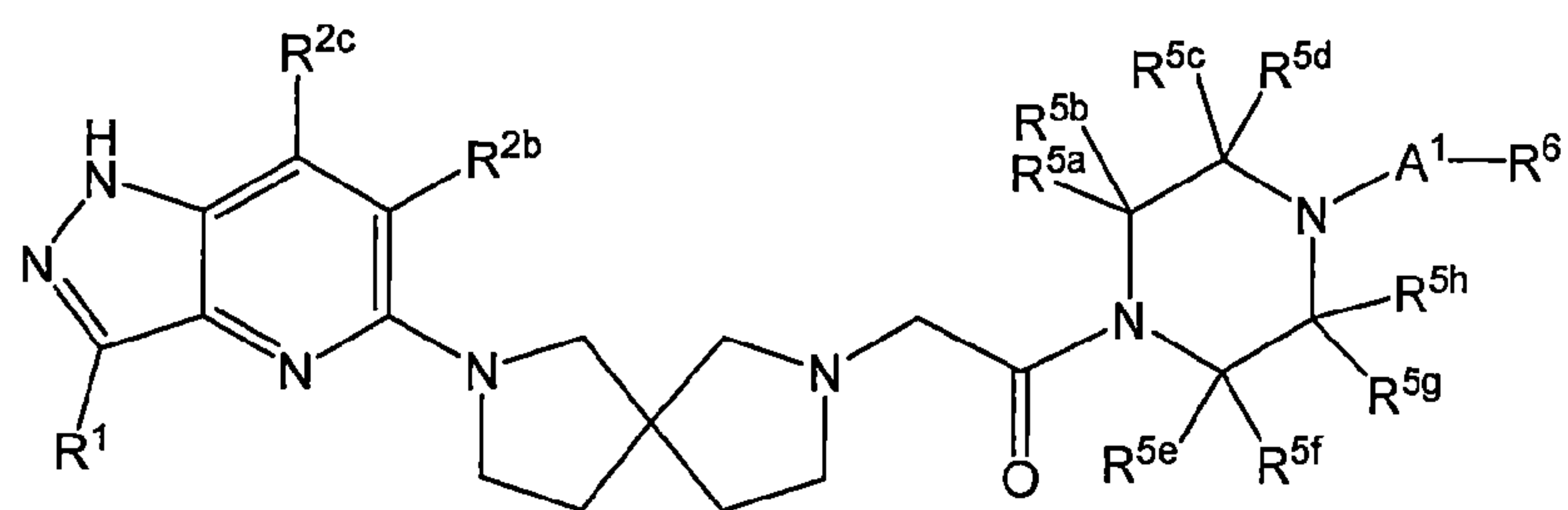
(Ig)



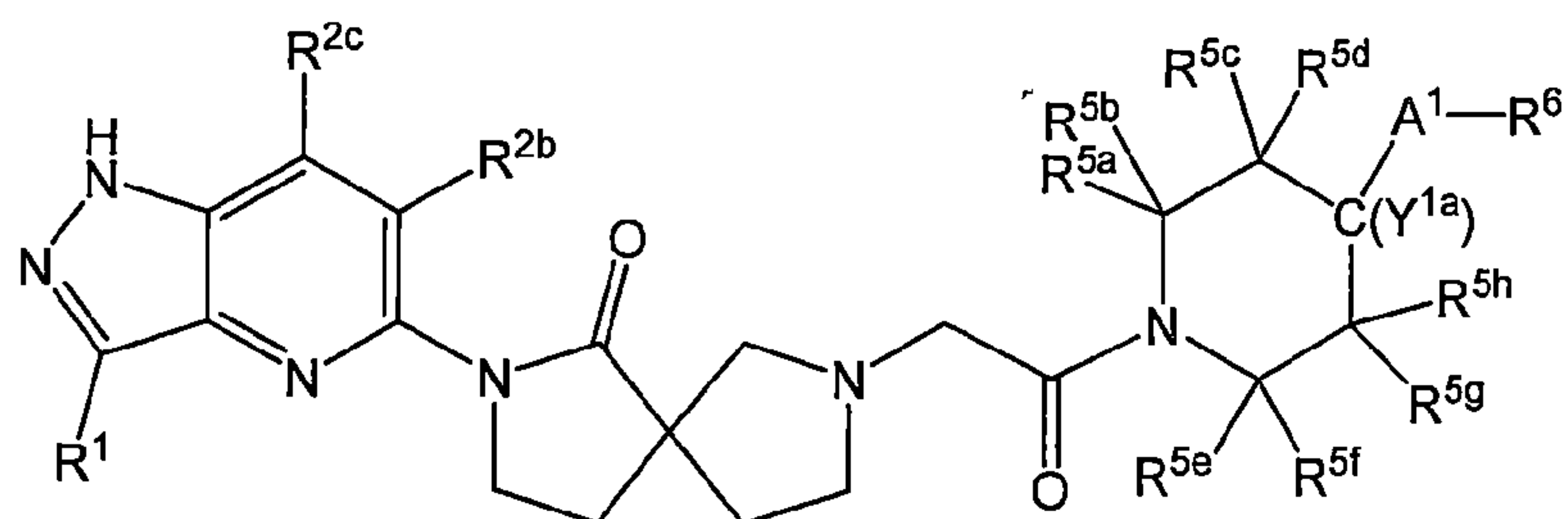
(Ih)



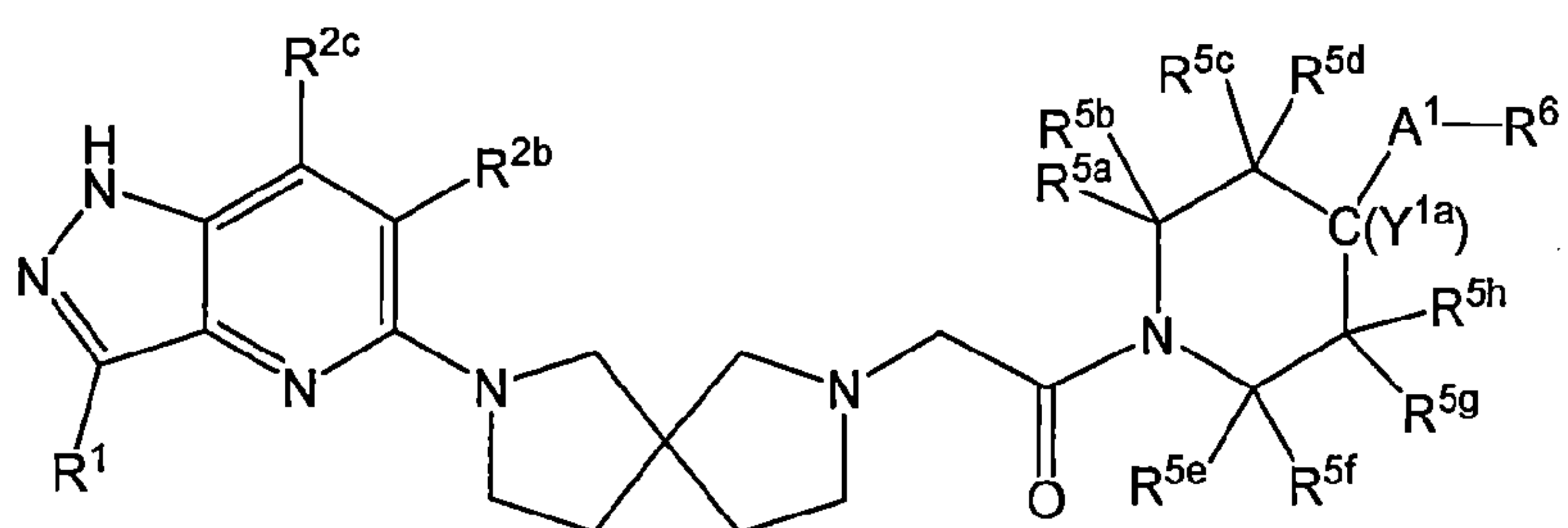
(Ii)



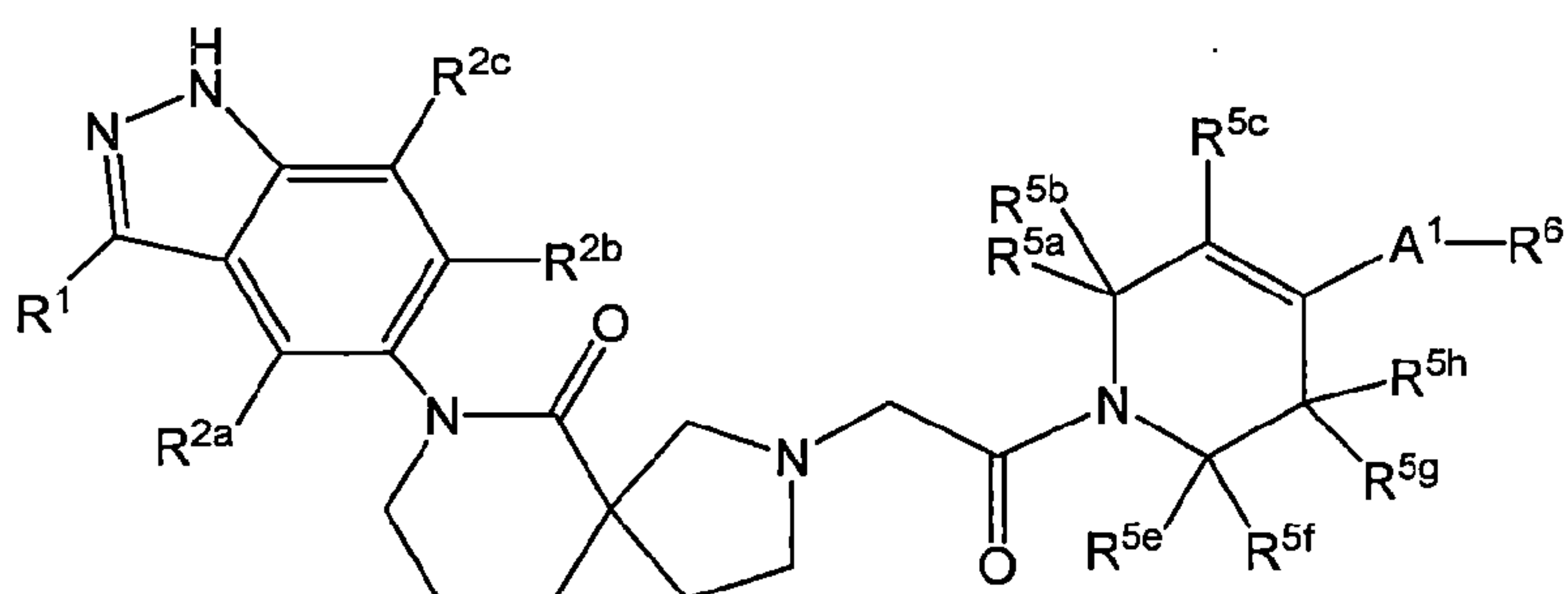
(Ij)



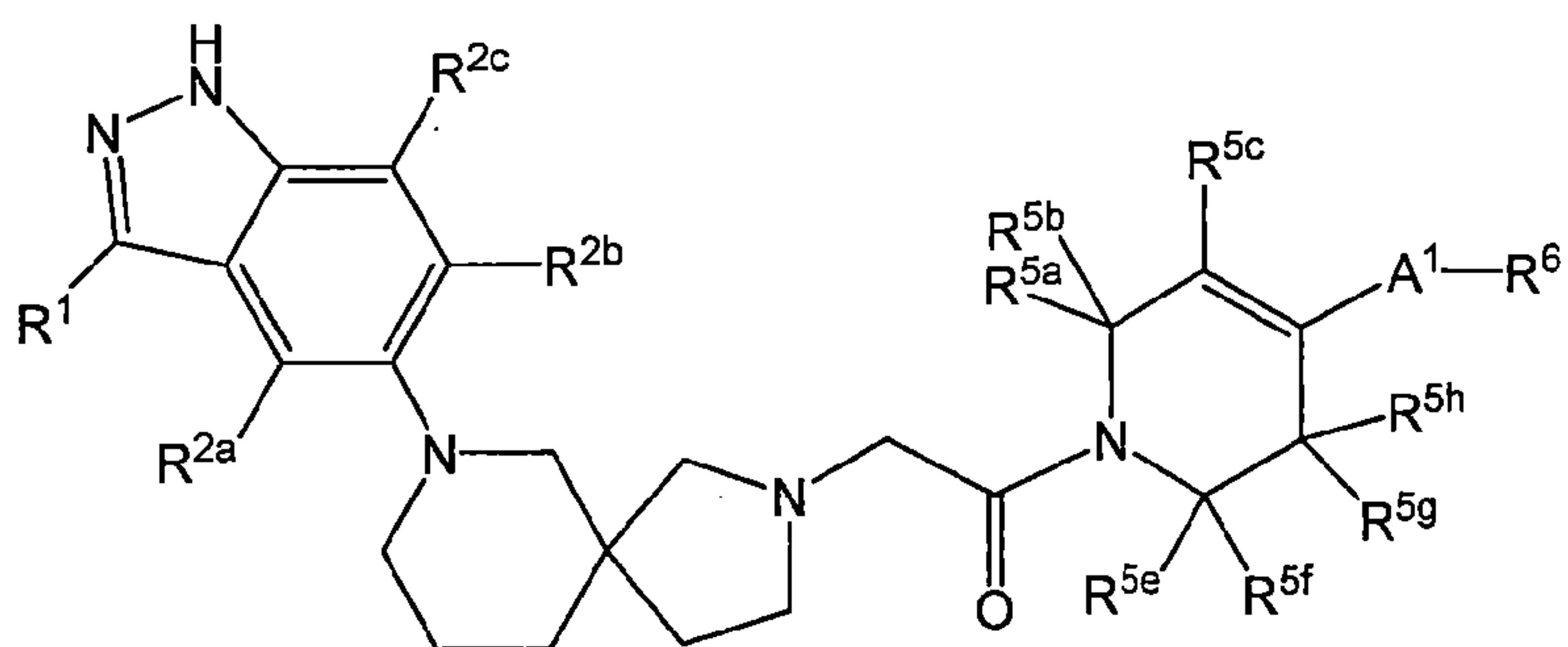
(Ik)



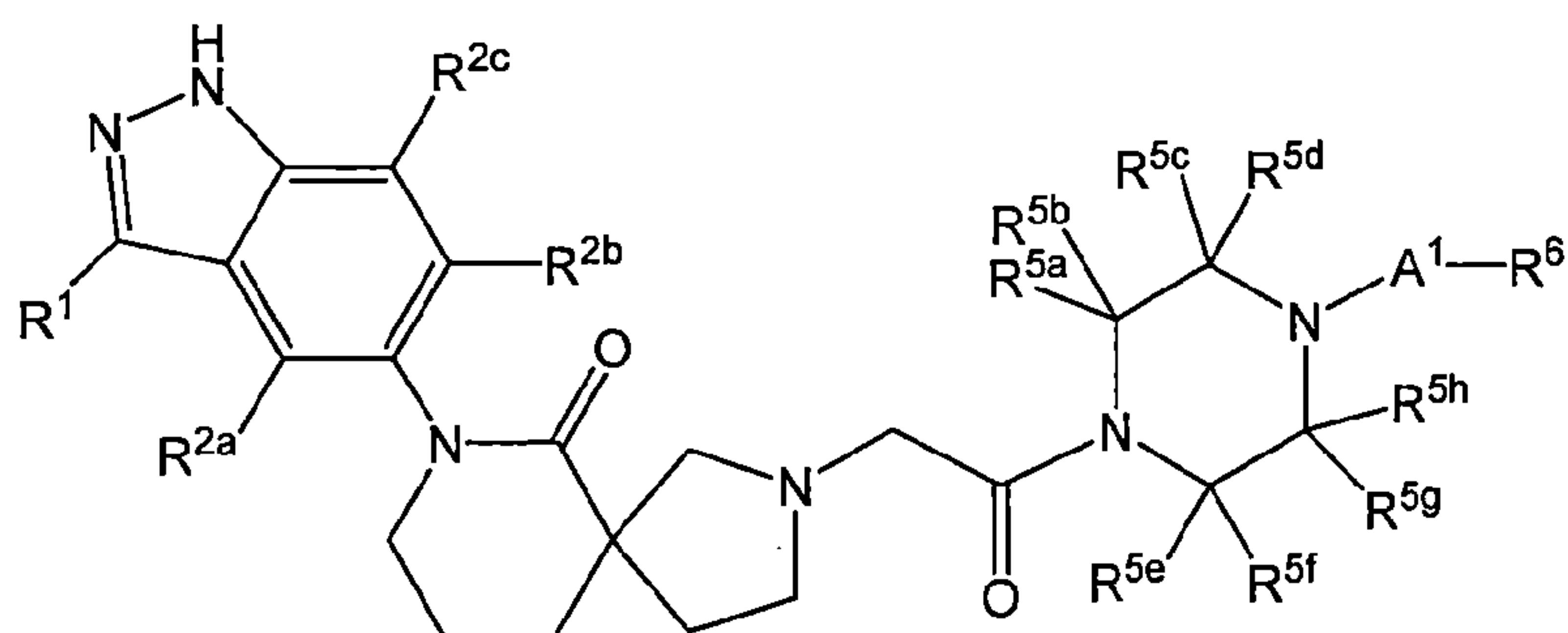
(Il)



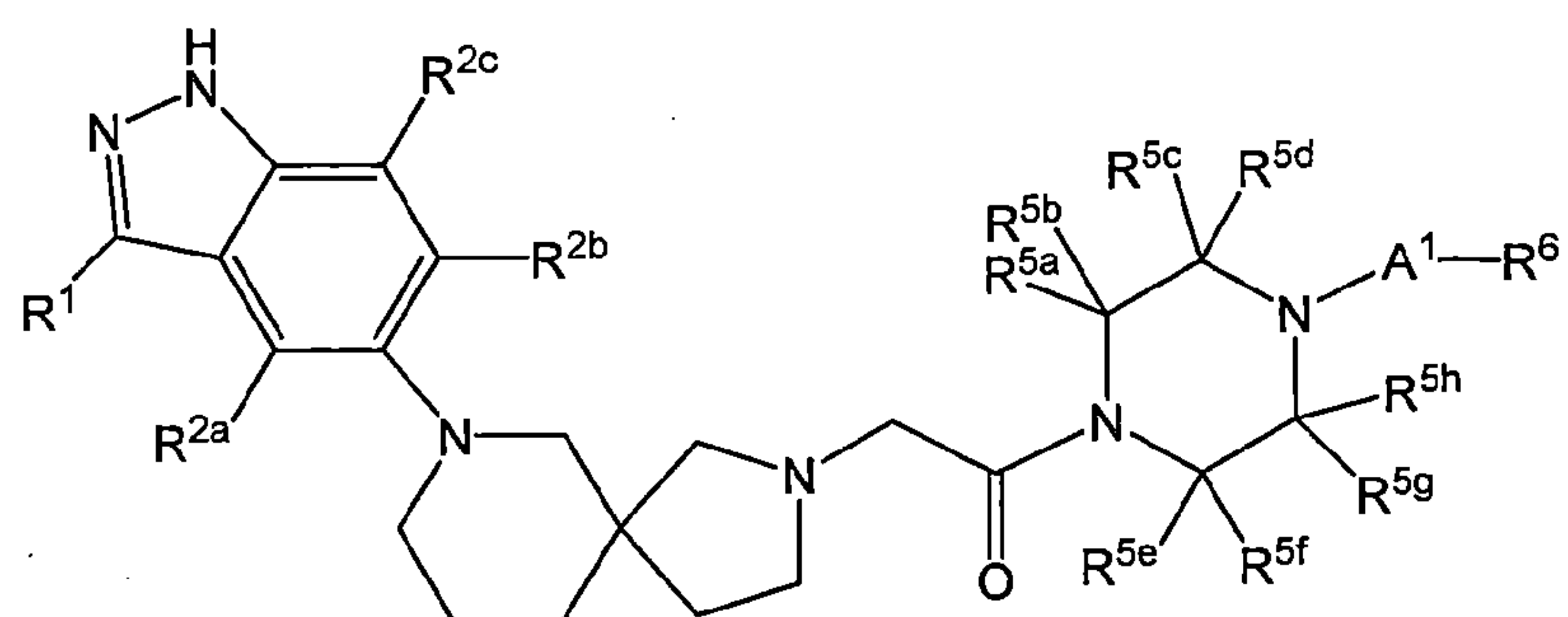
(Im)



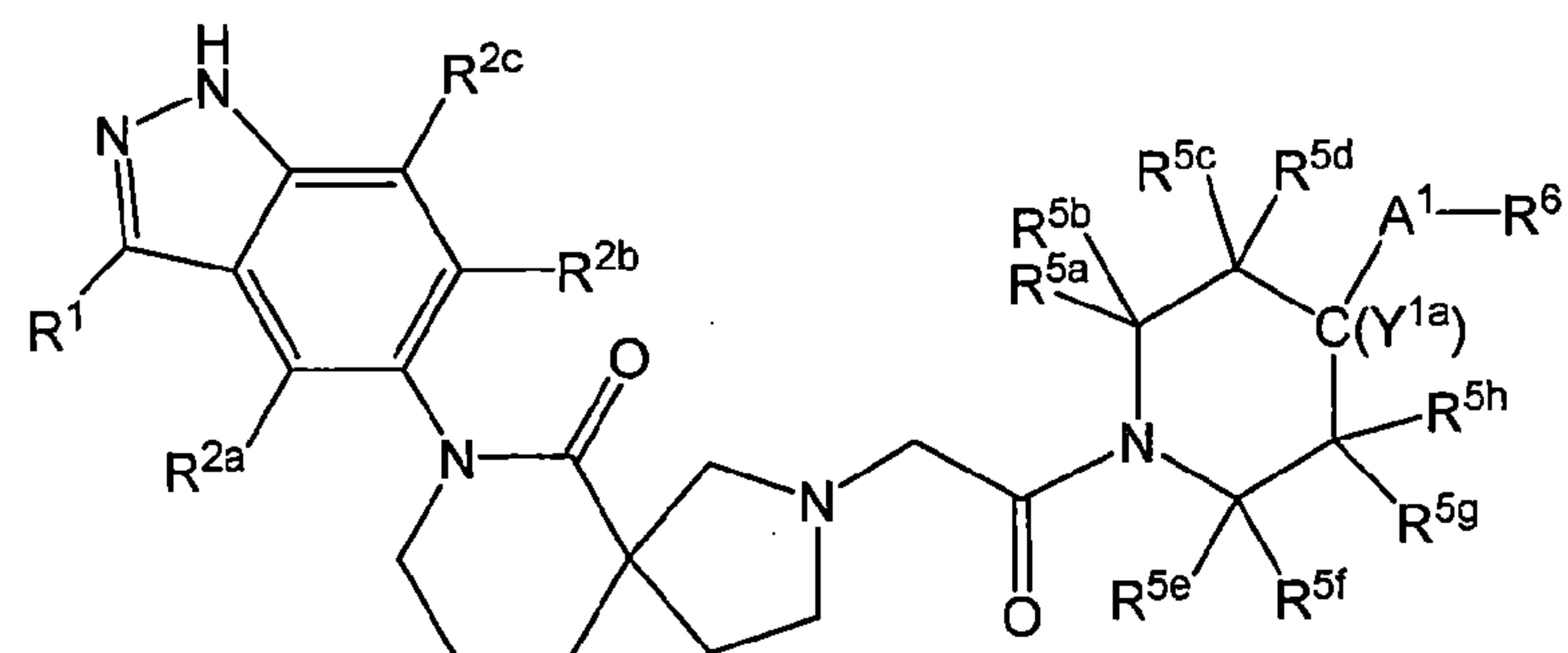
(In)



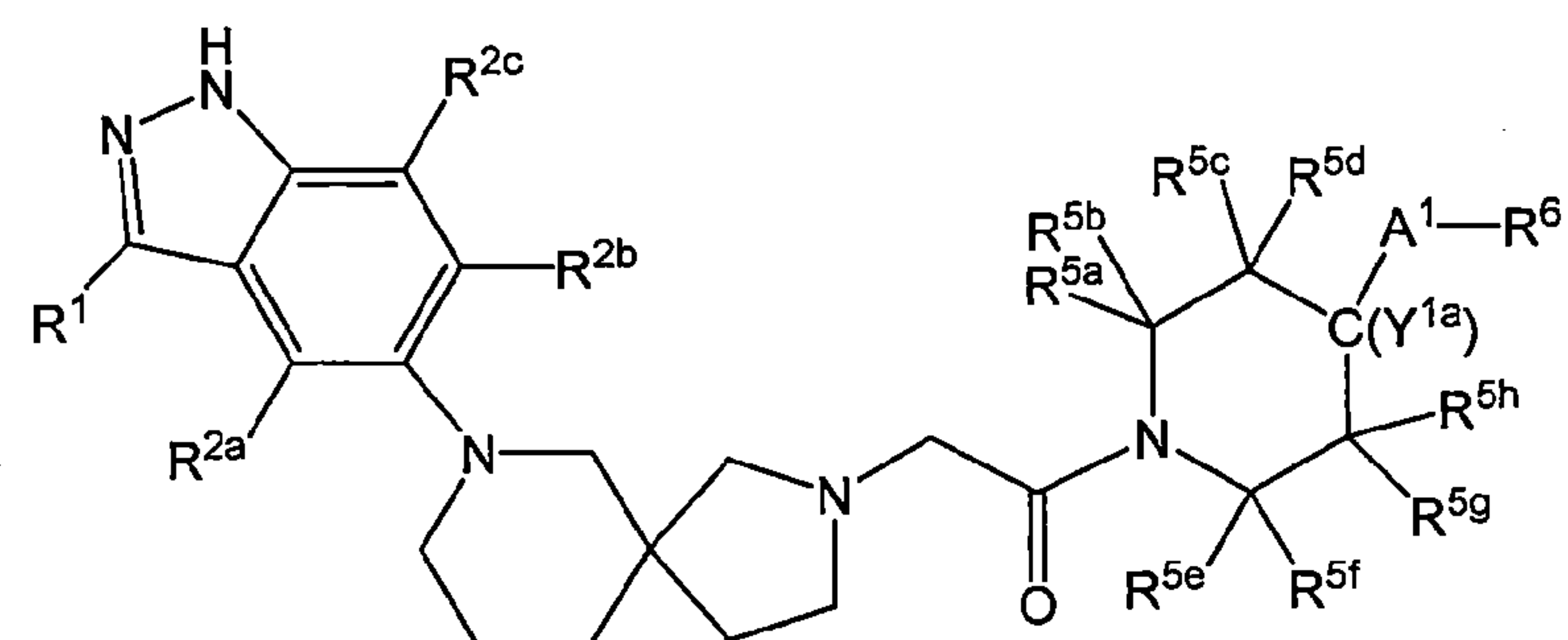
(Io)



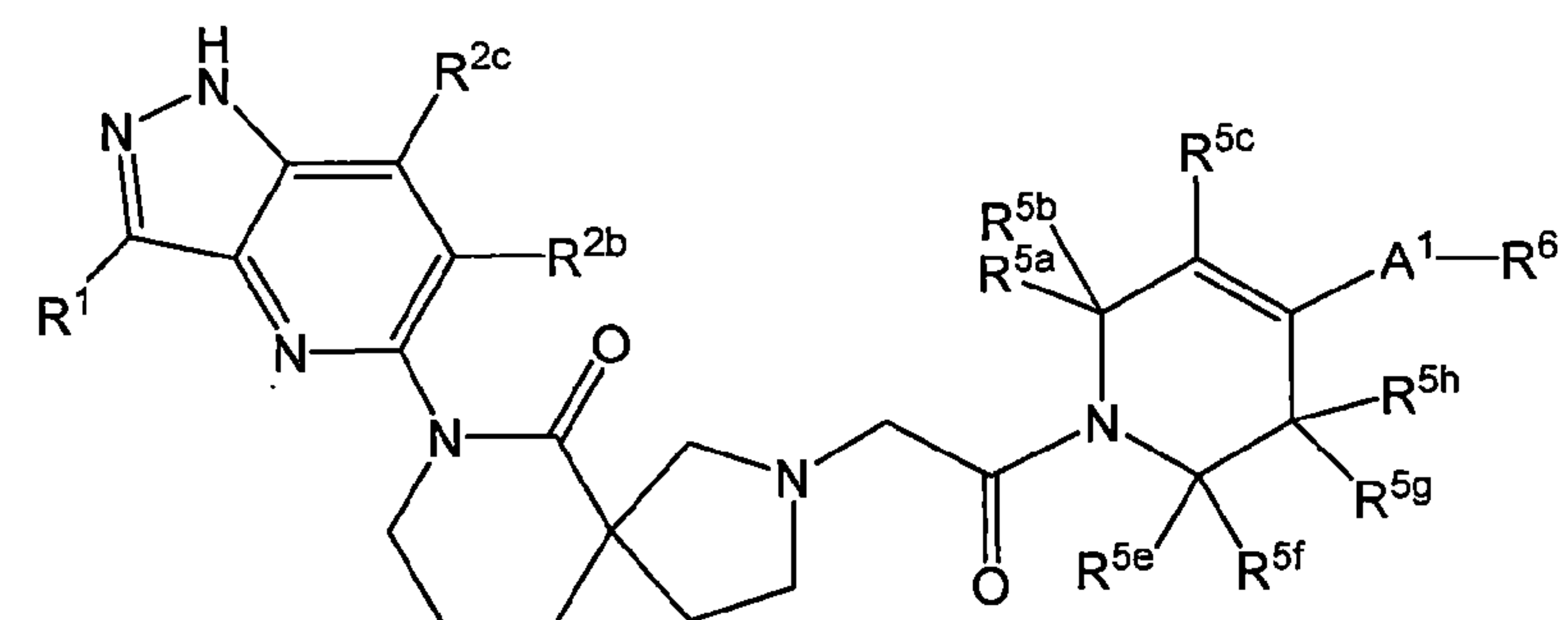
(Ip)



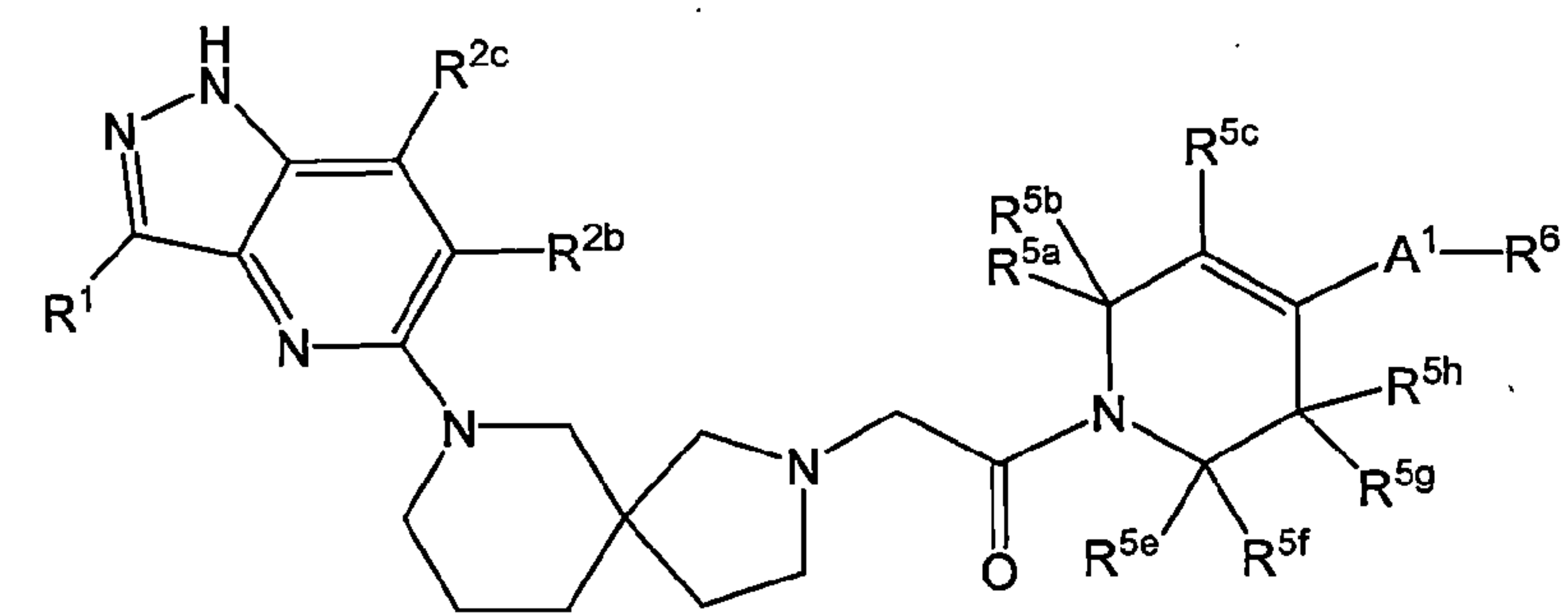
(Iq)



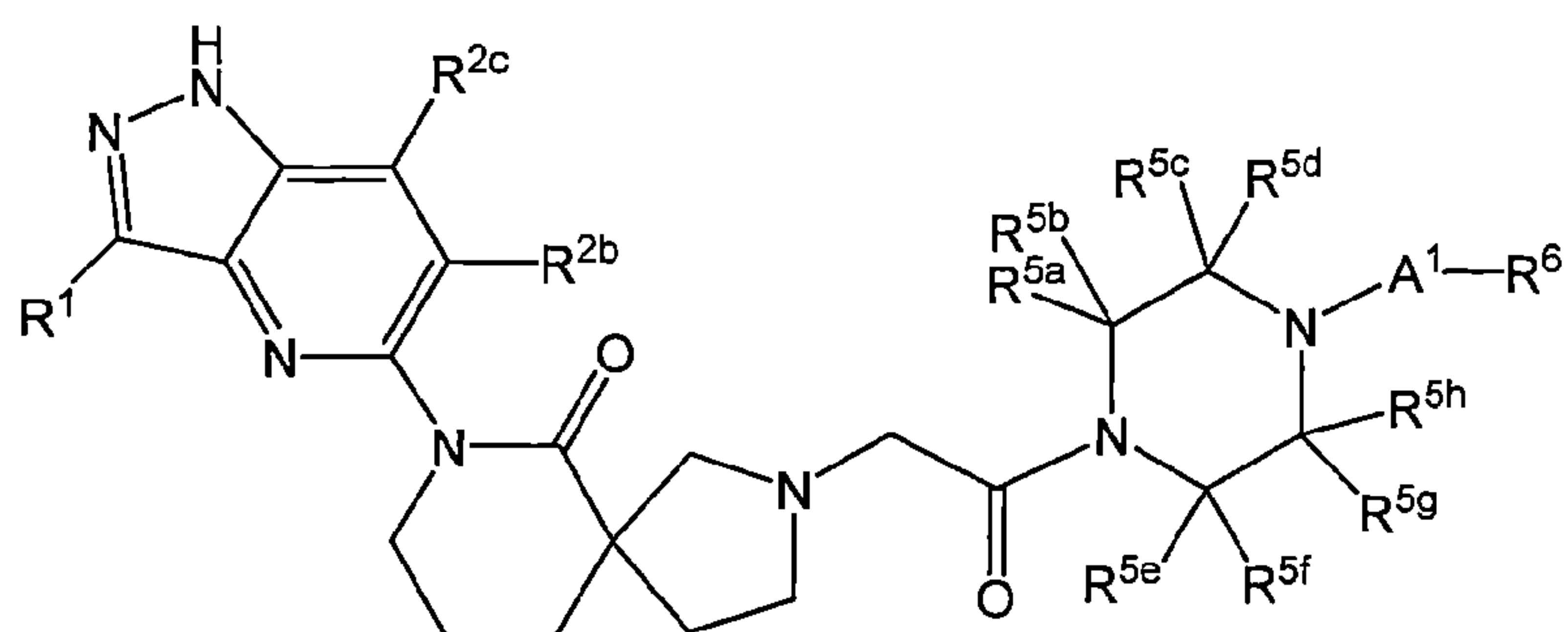
(Ir)



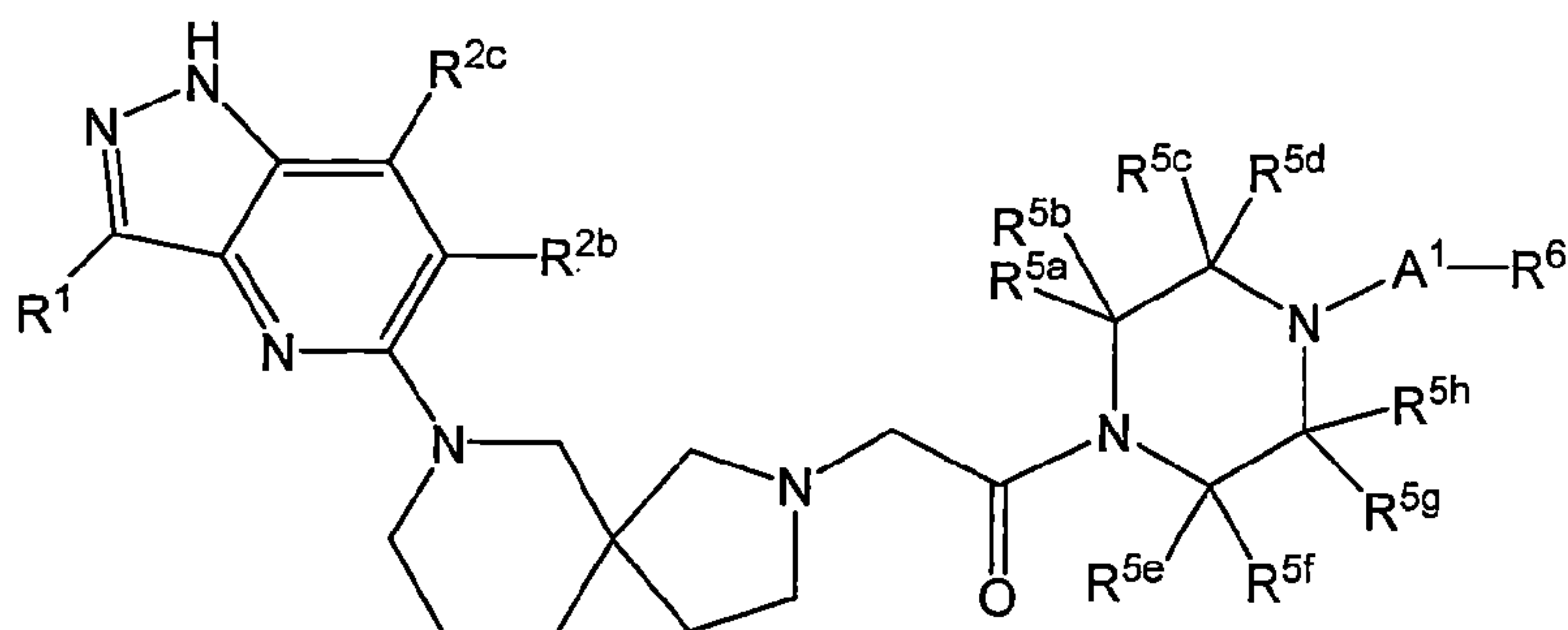
(Is)



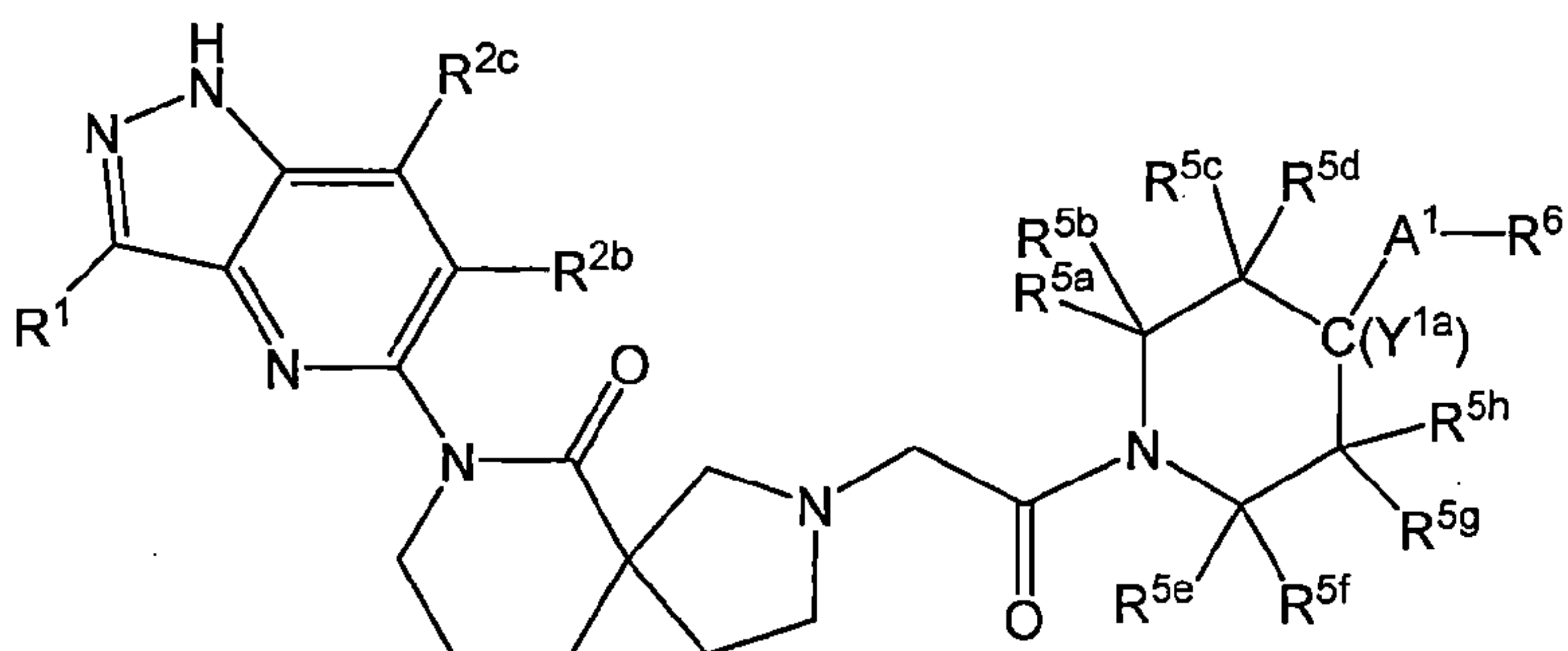
(It)



(Iu)

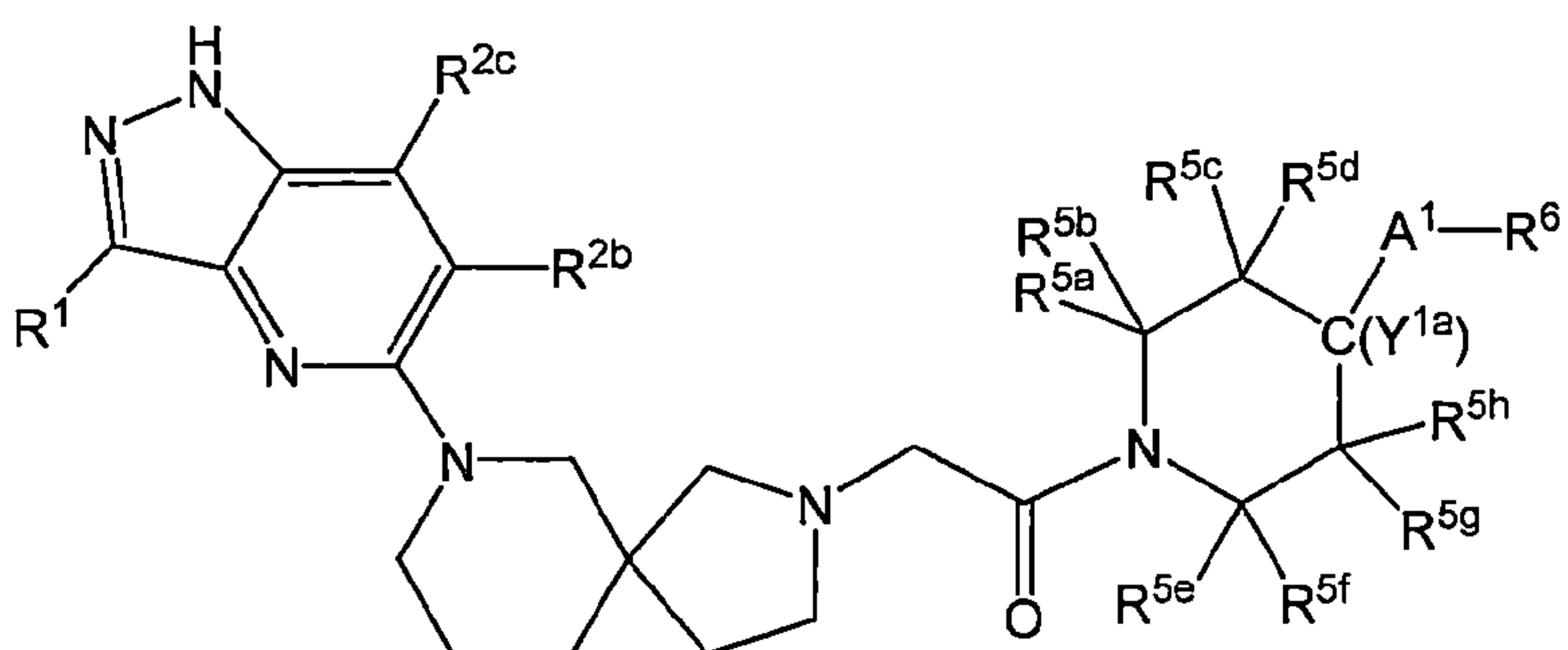


(Iv)



(Iw)

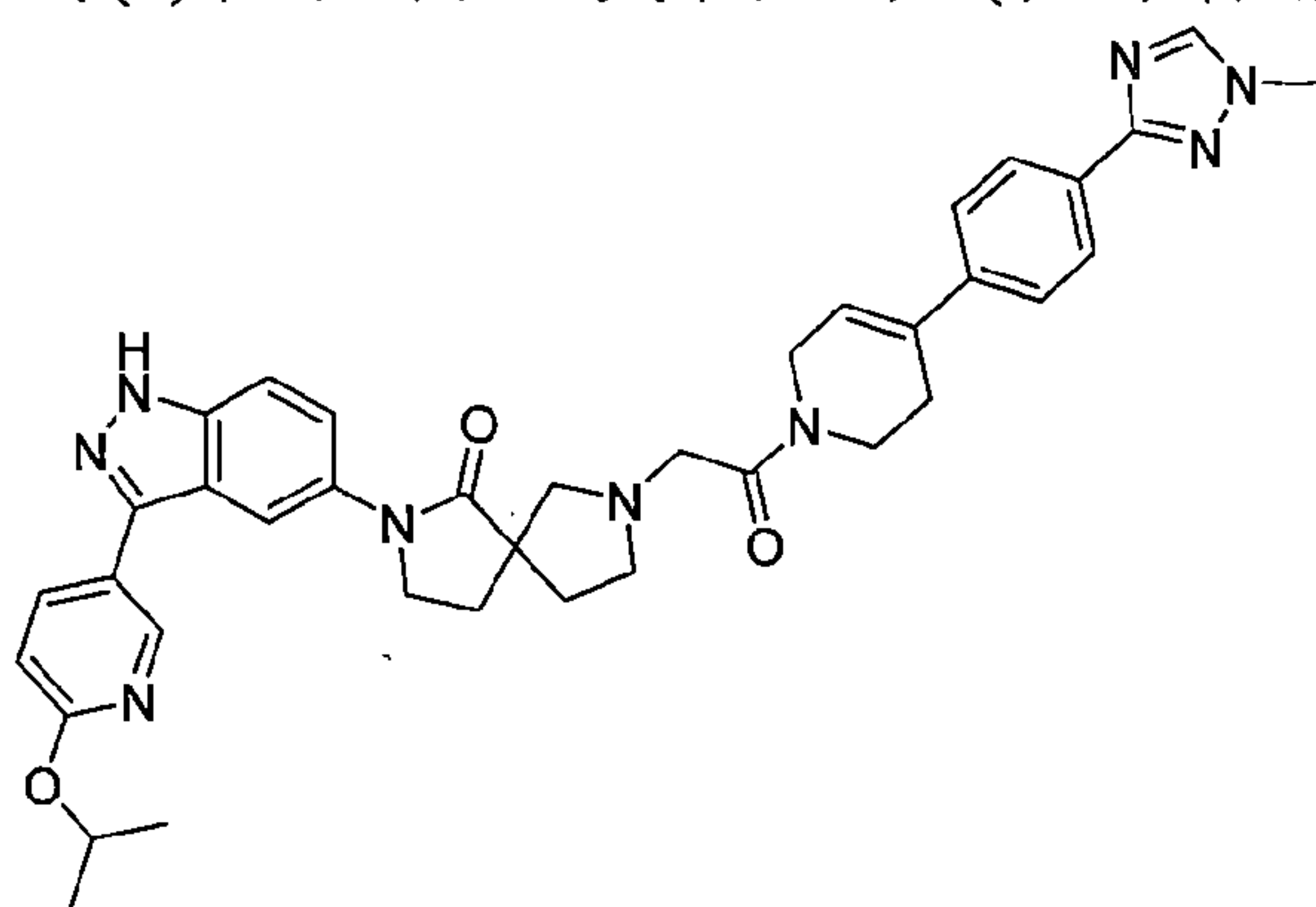
及

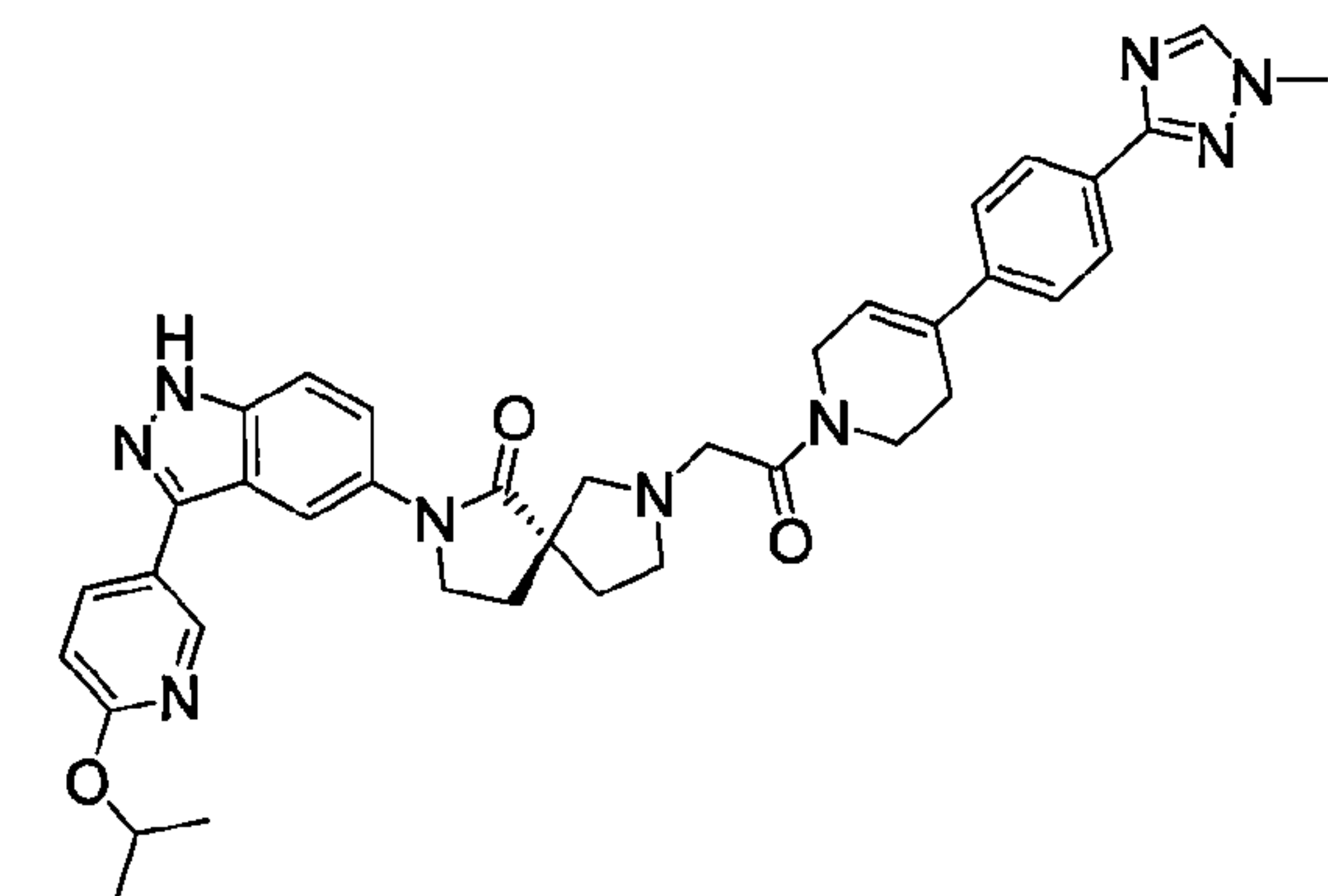
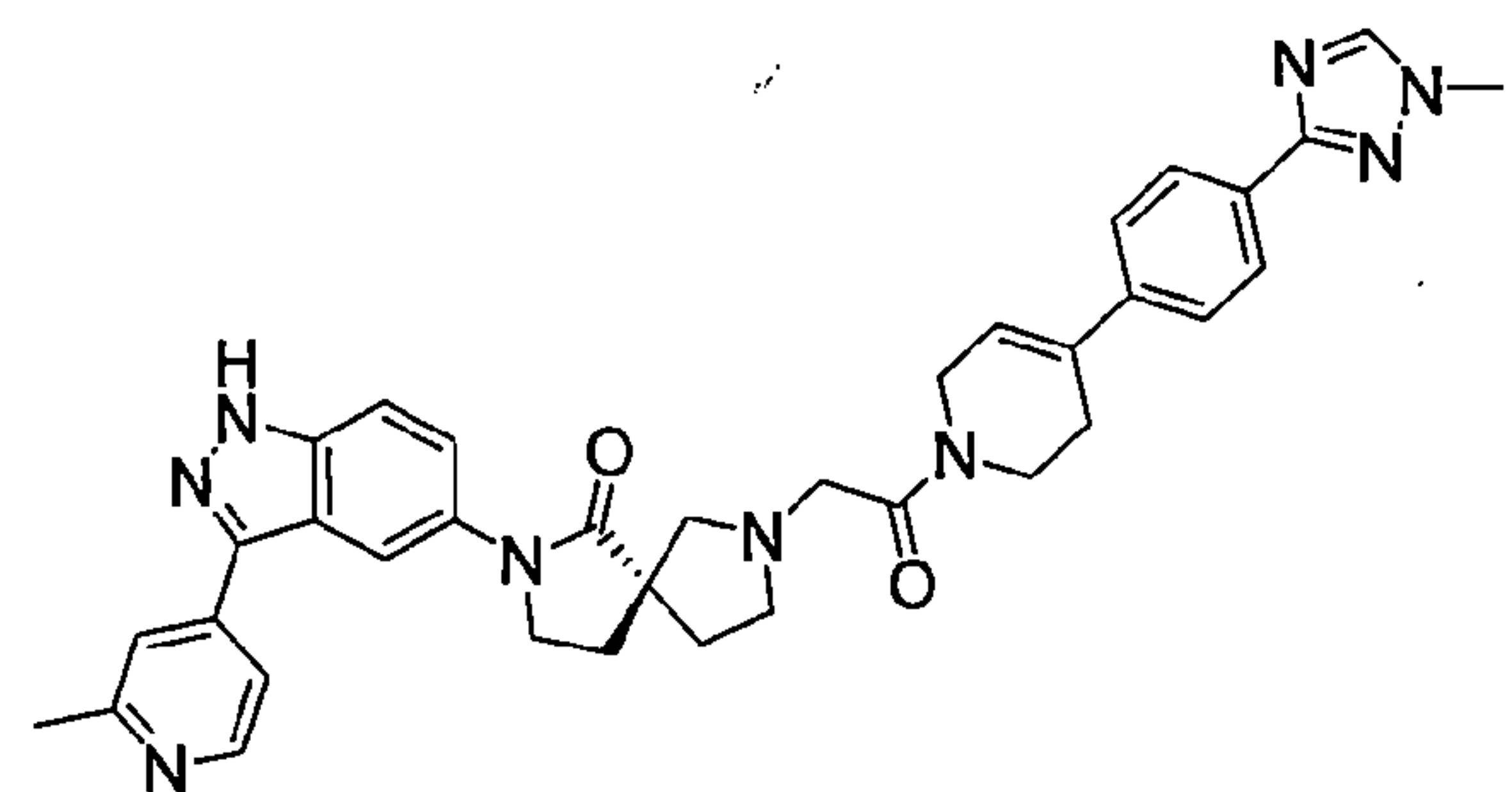
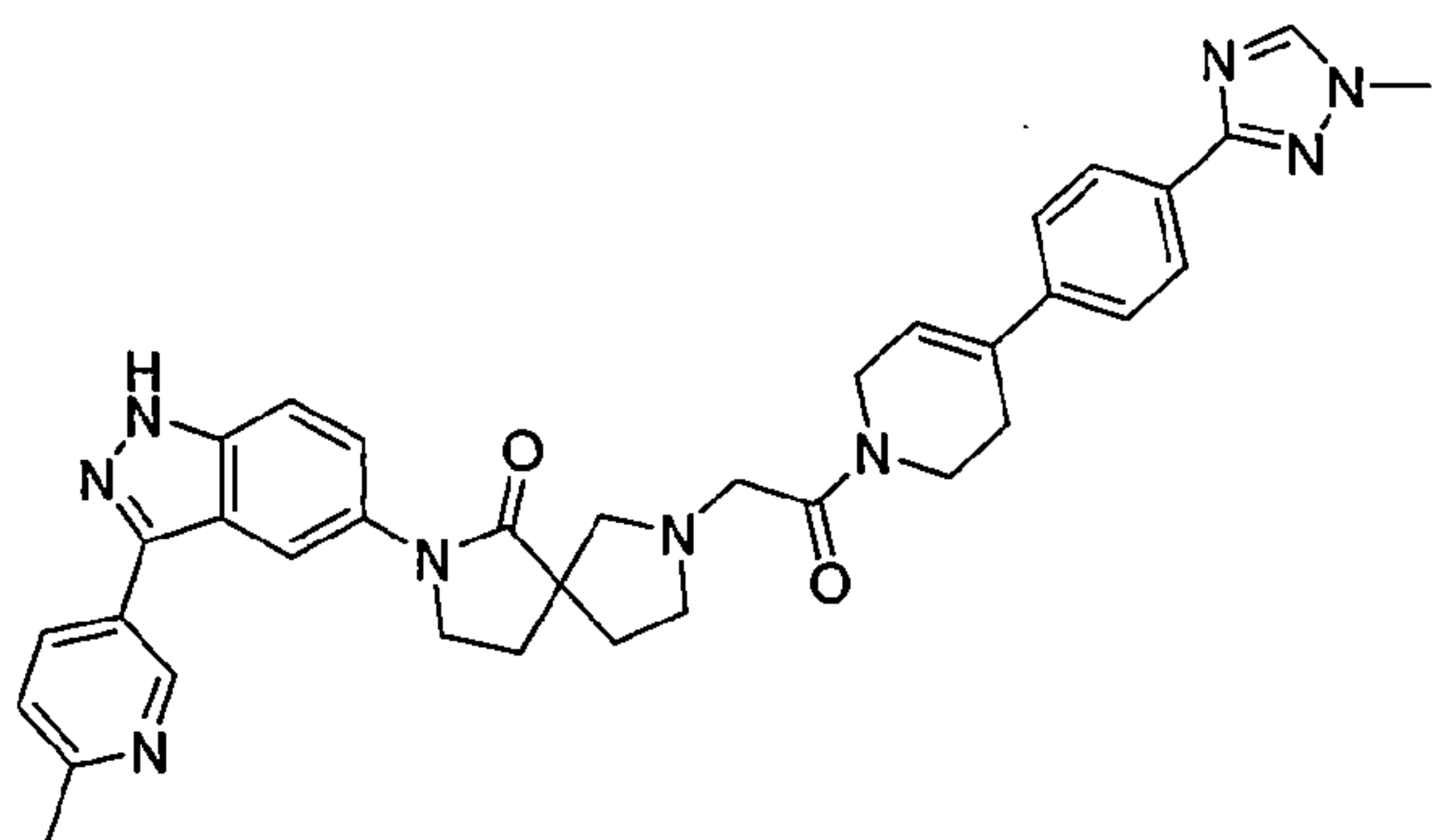
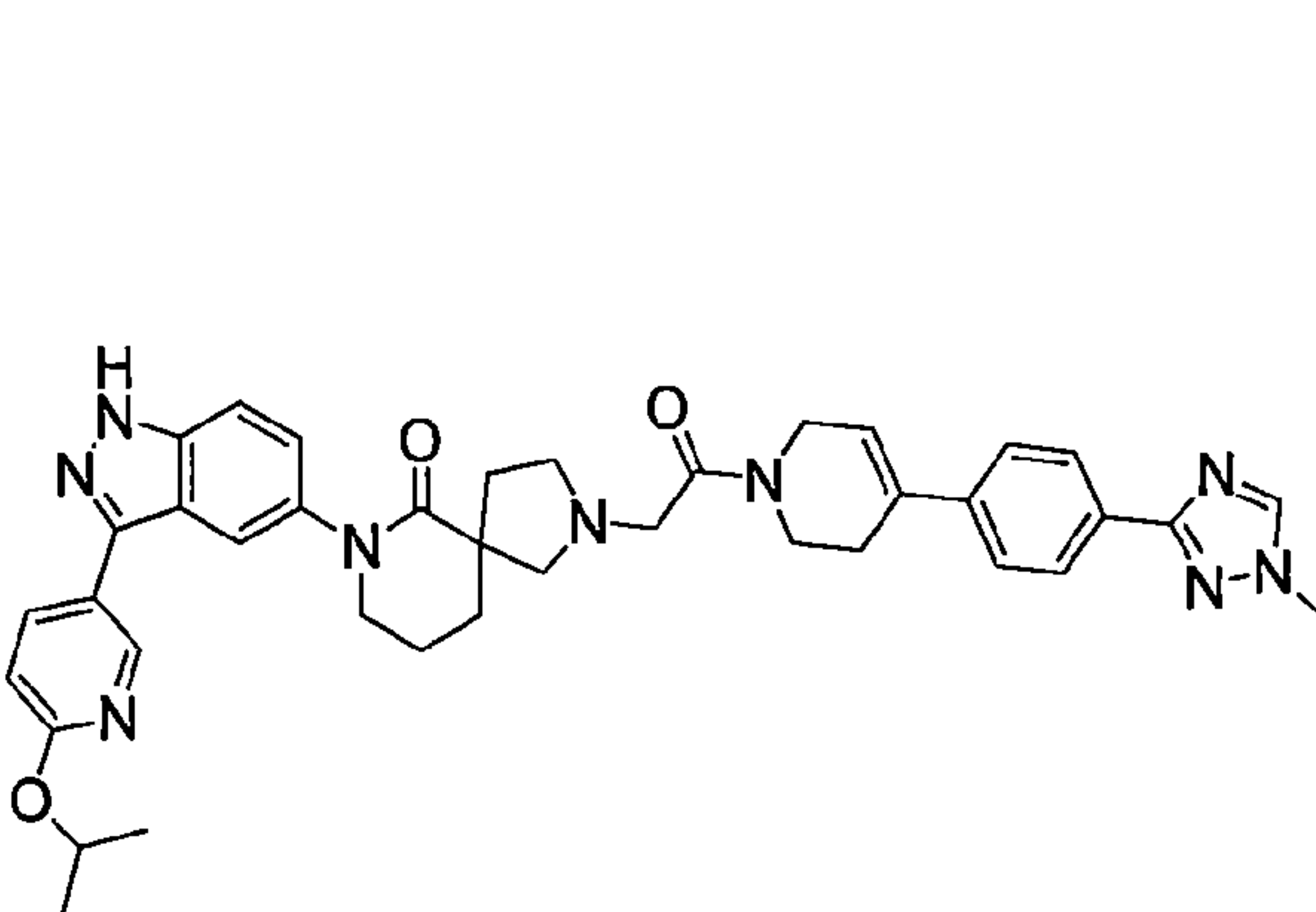
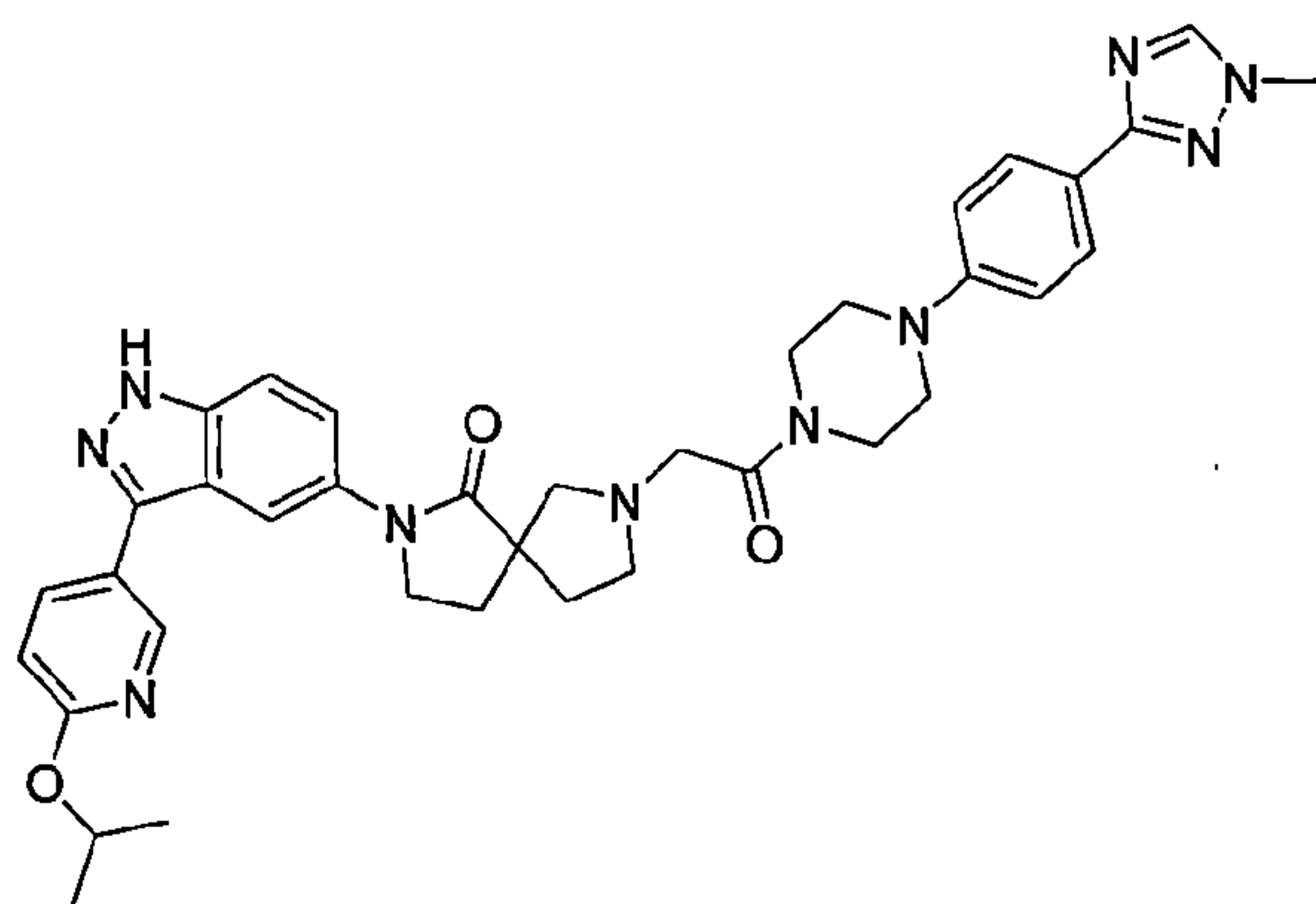


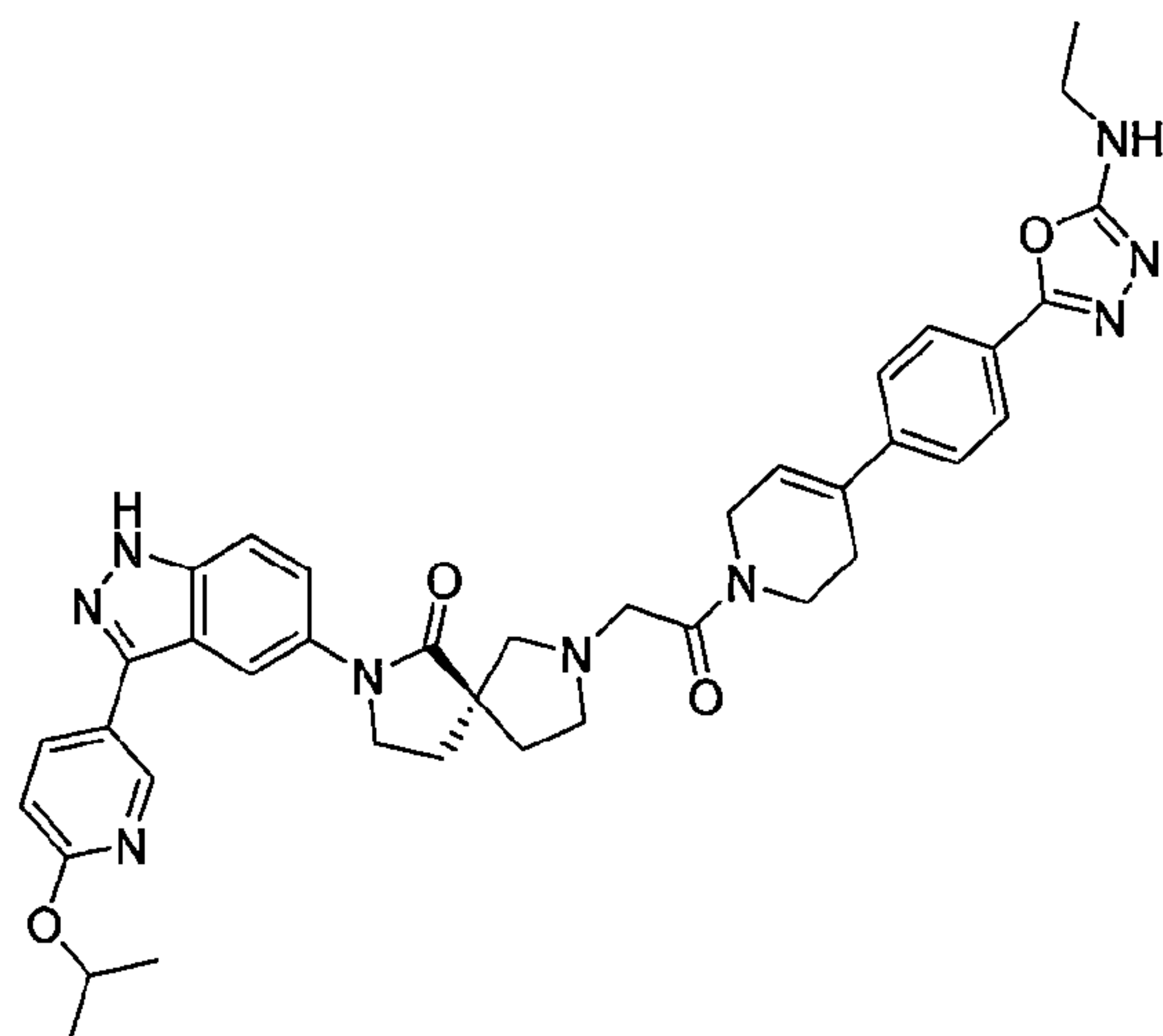
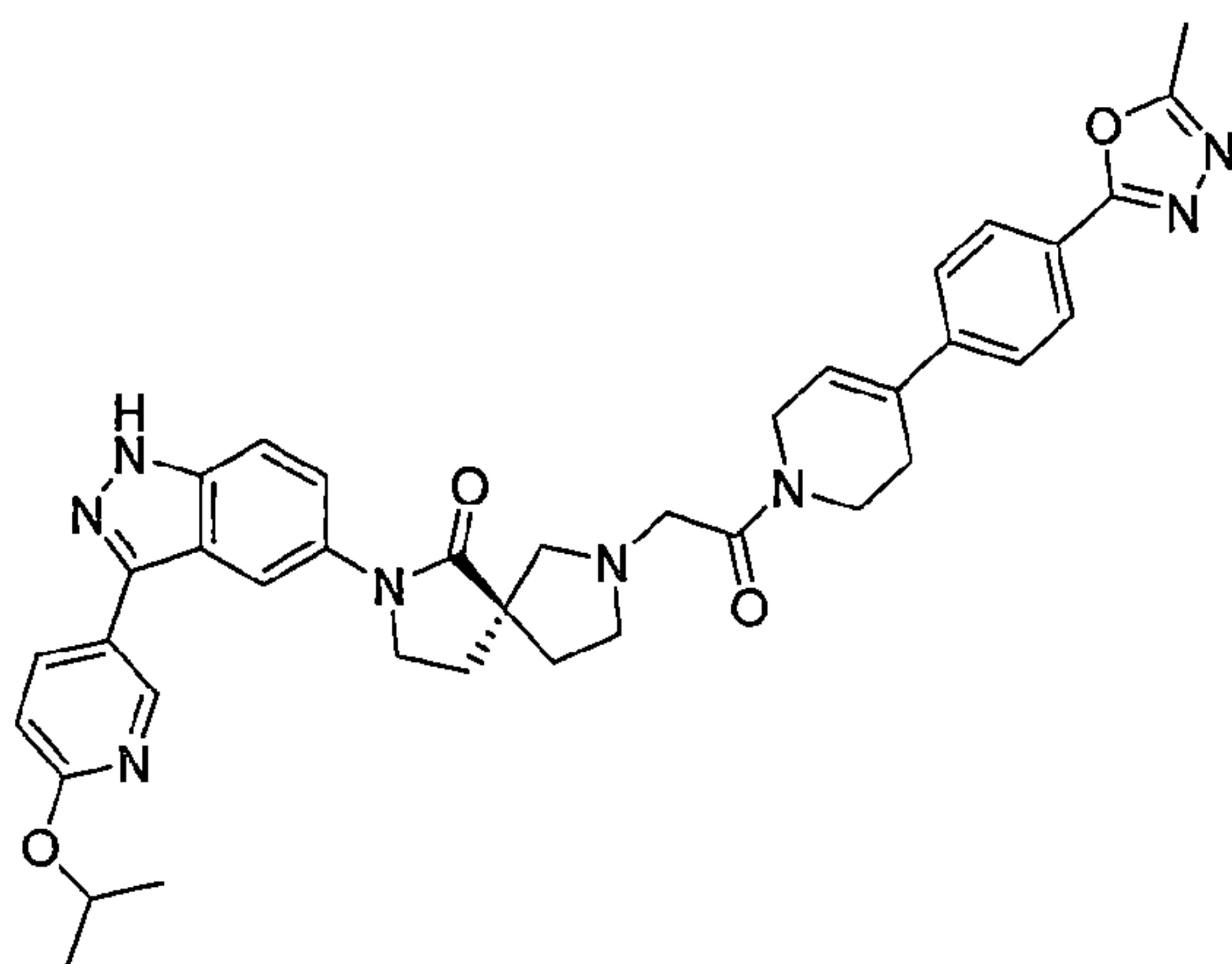
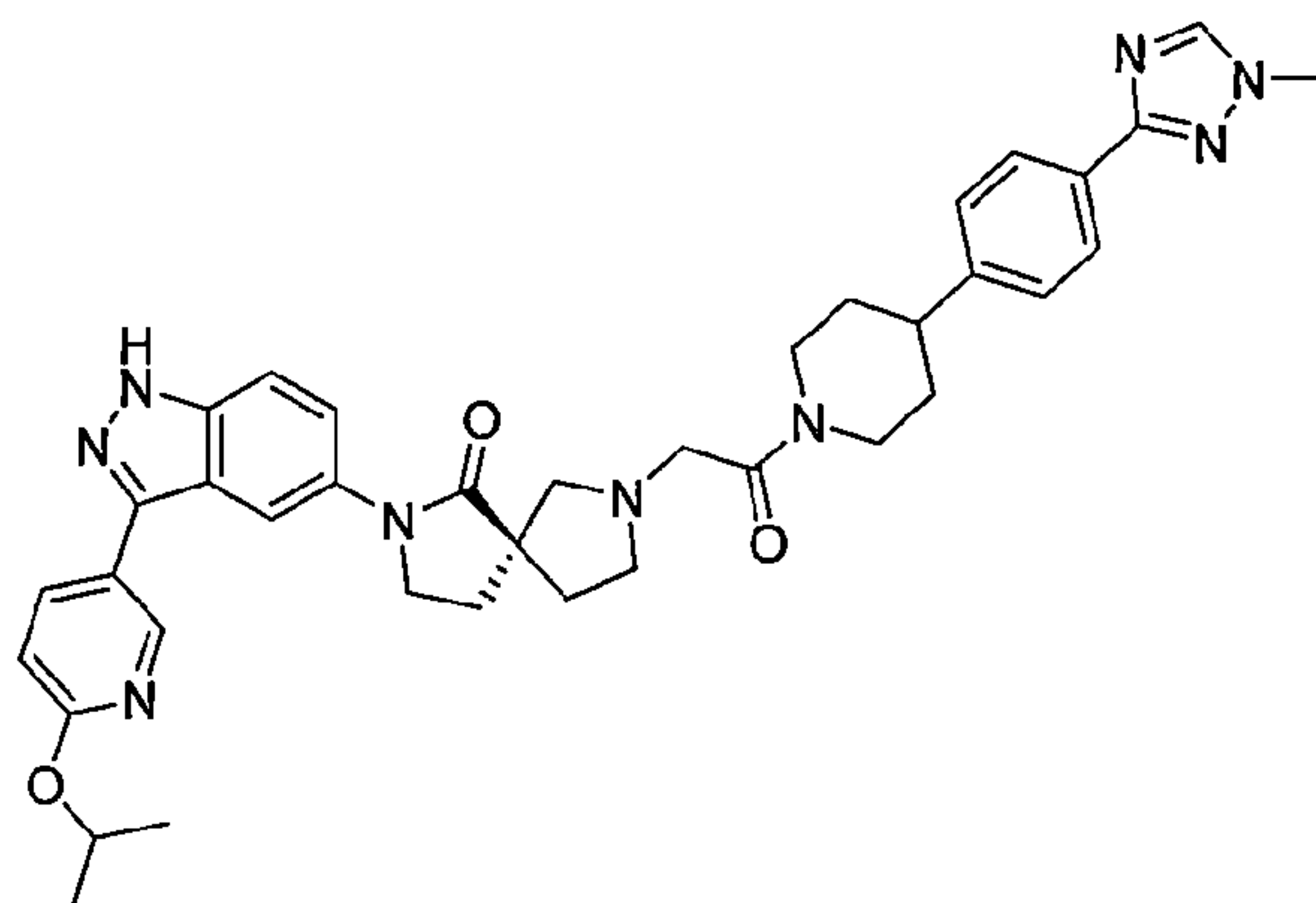
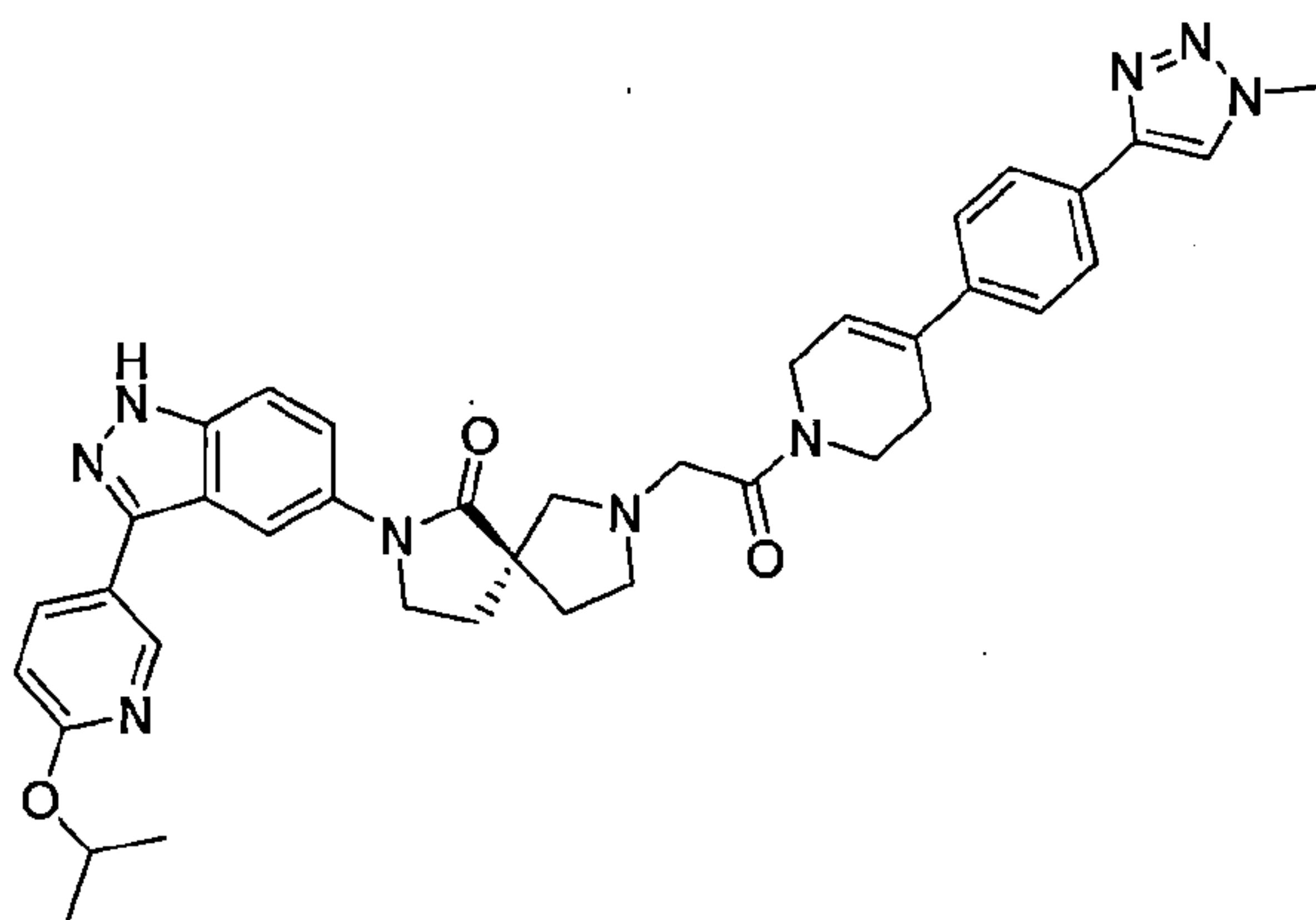
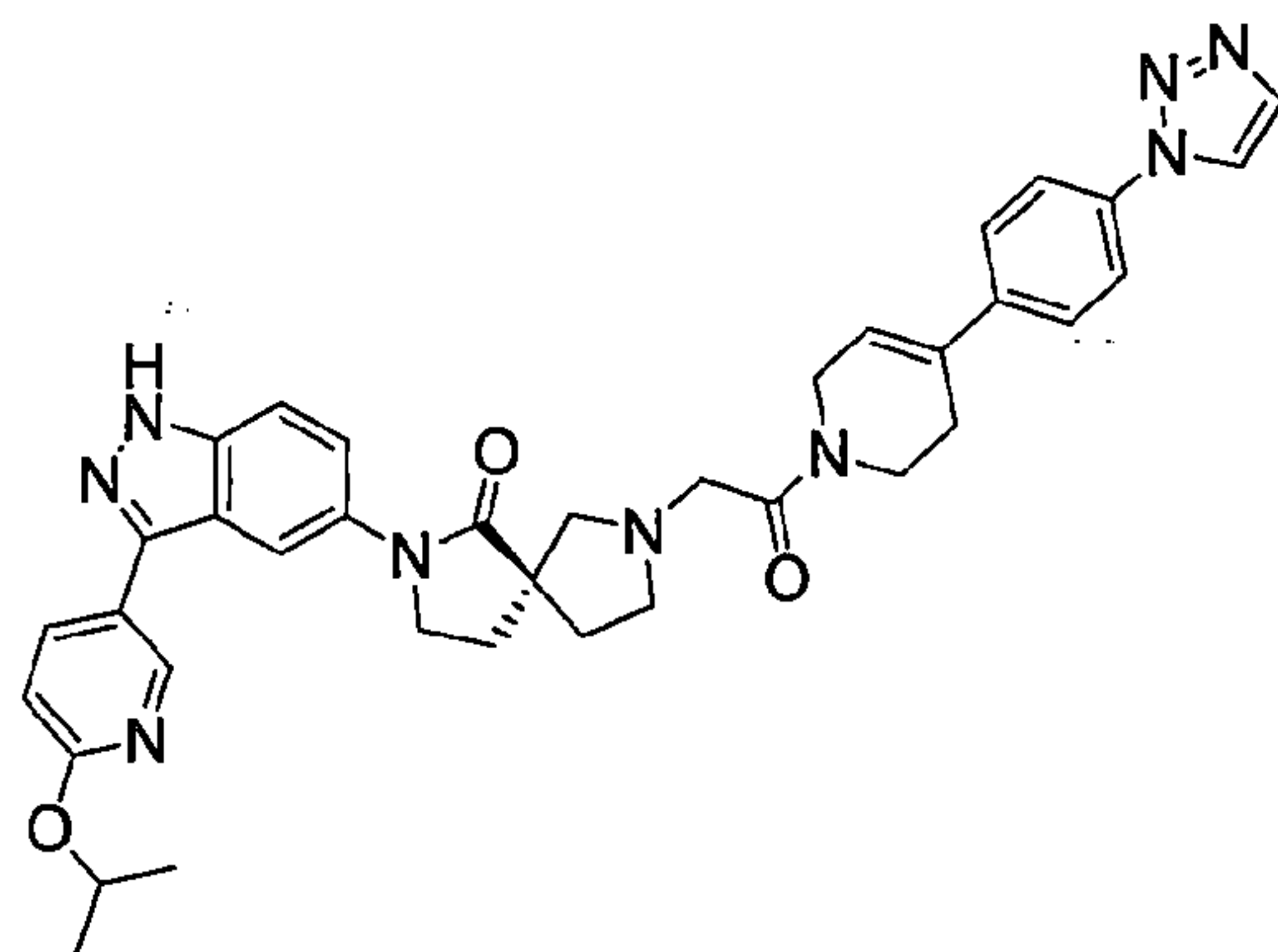
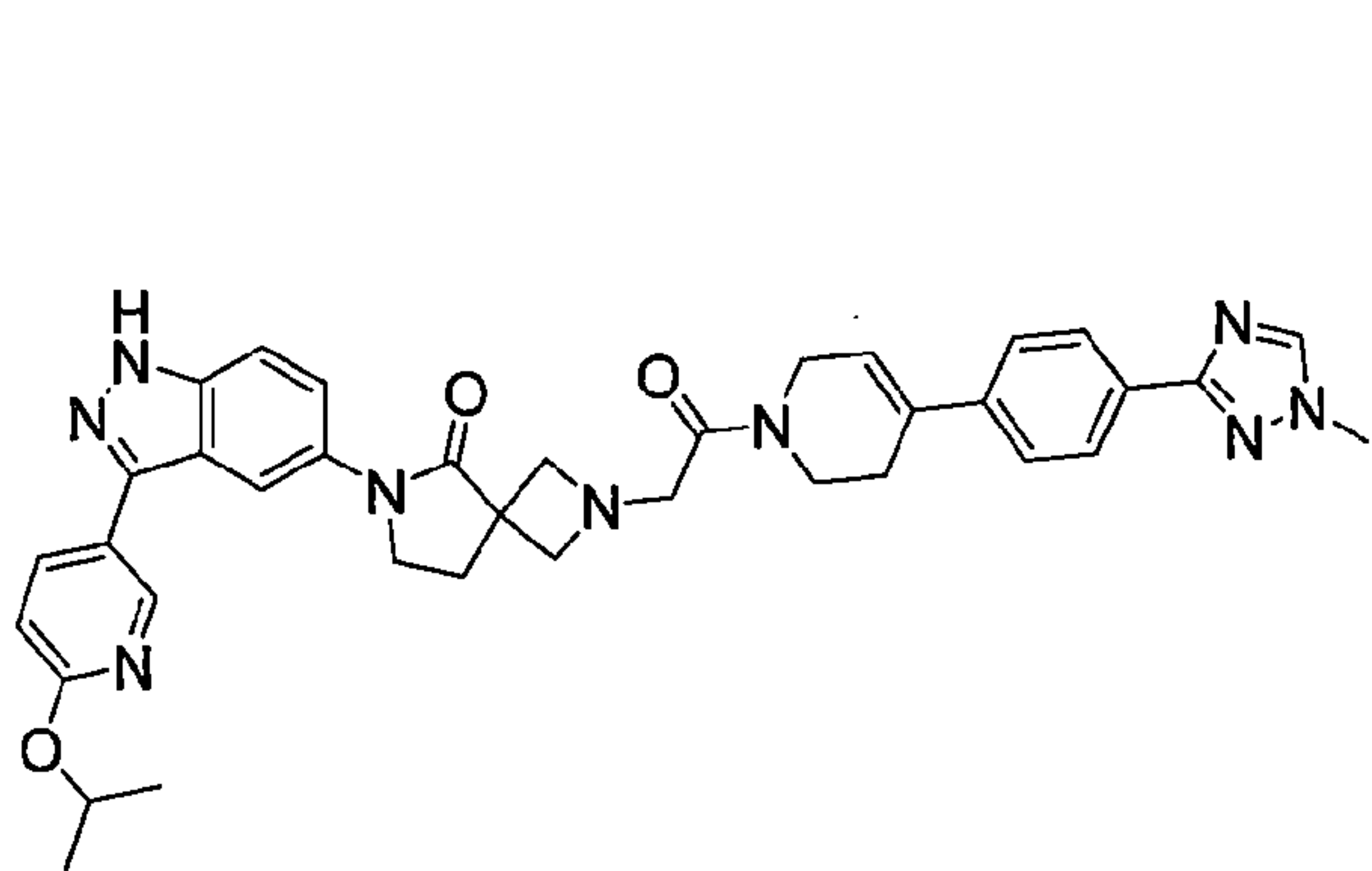
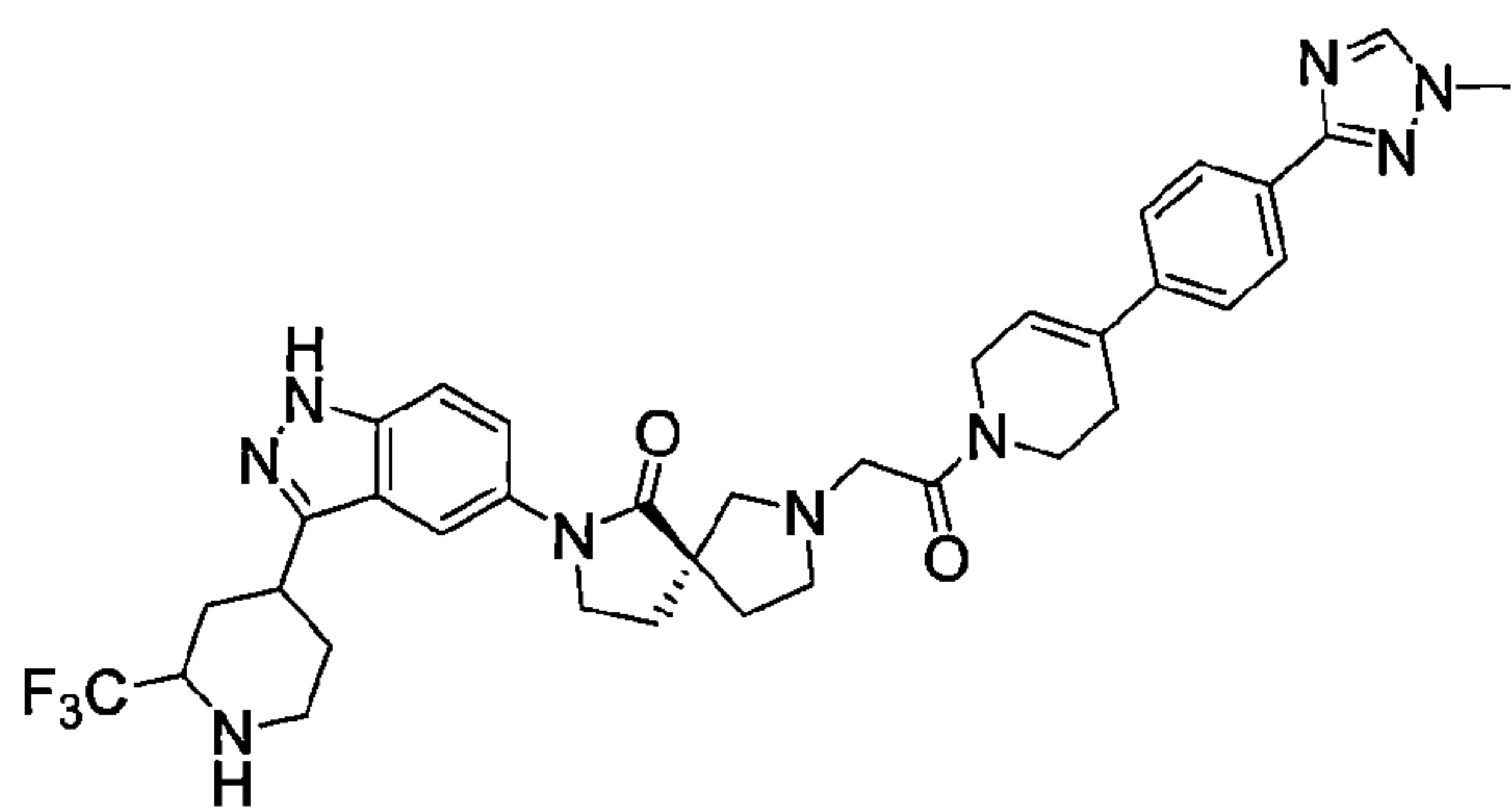
(Ix)或前述者之醫藥學上可

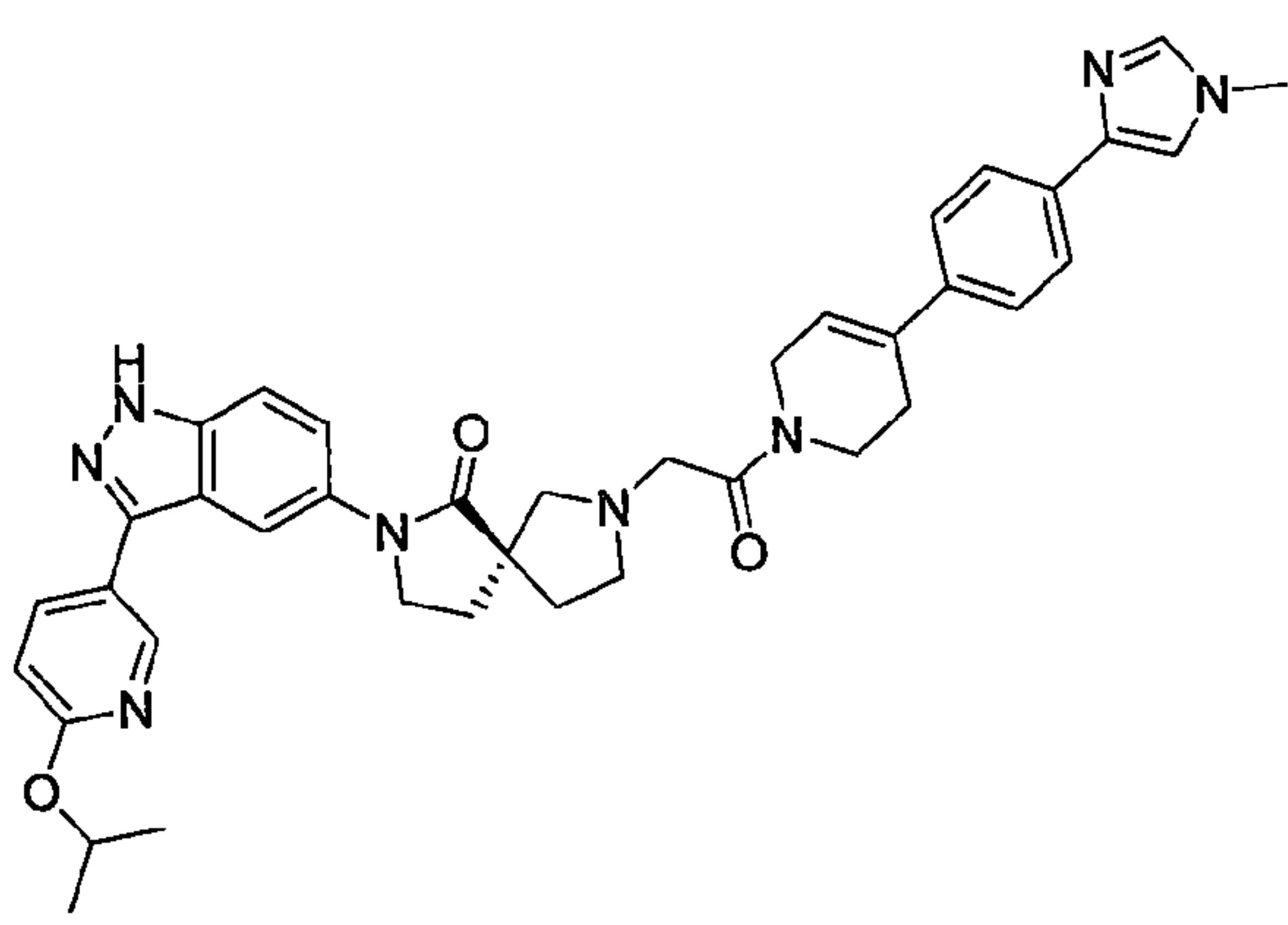
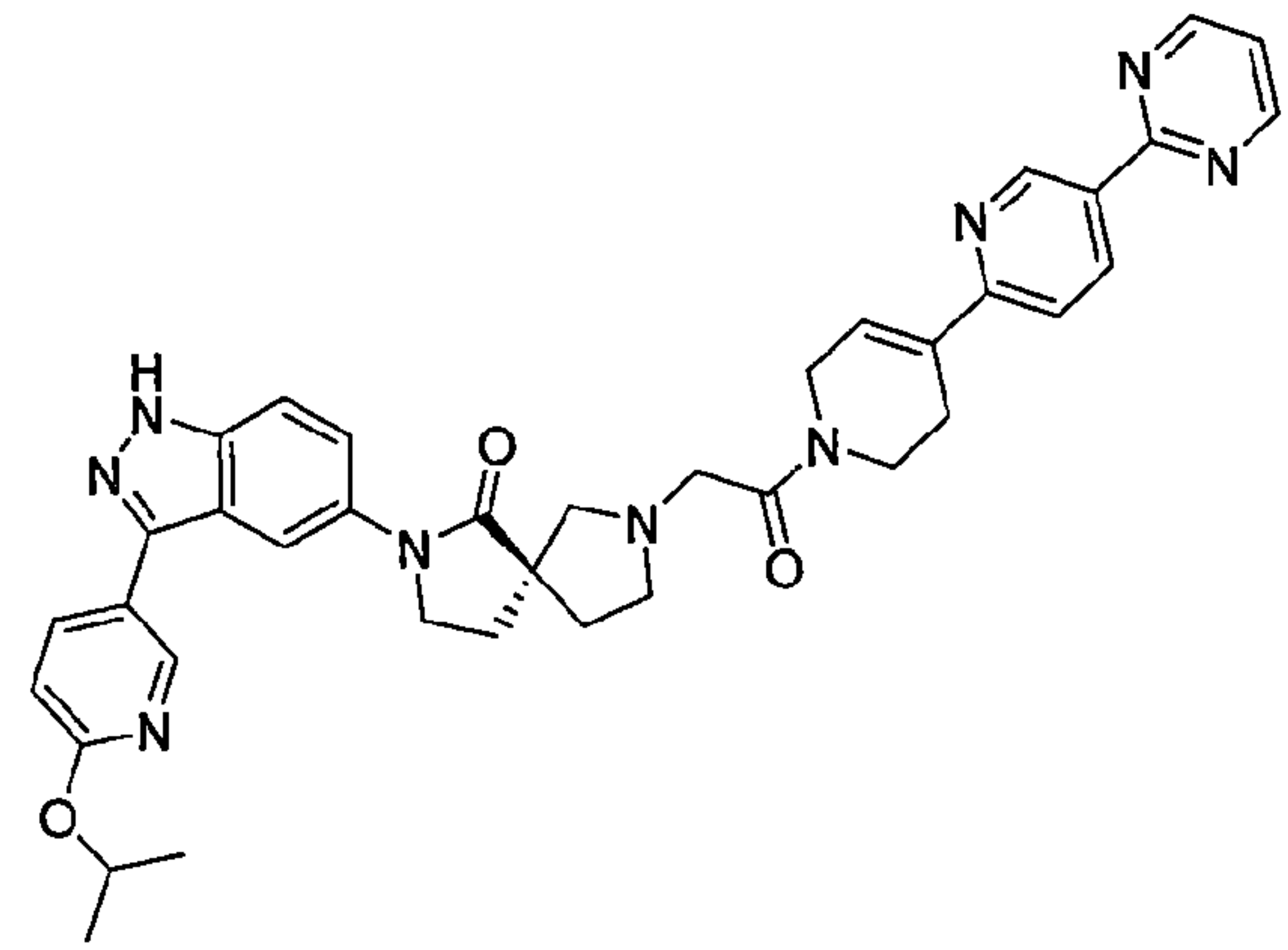
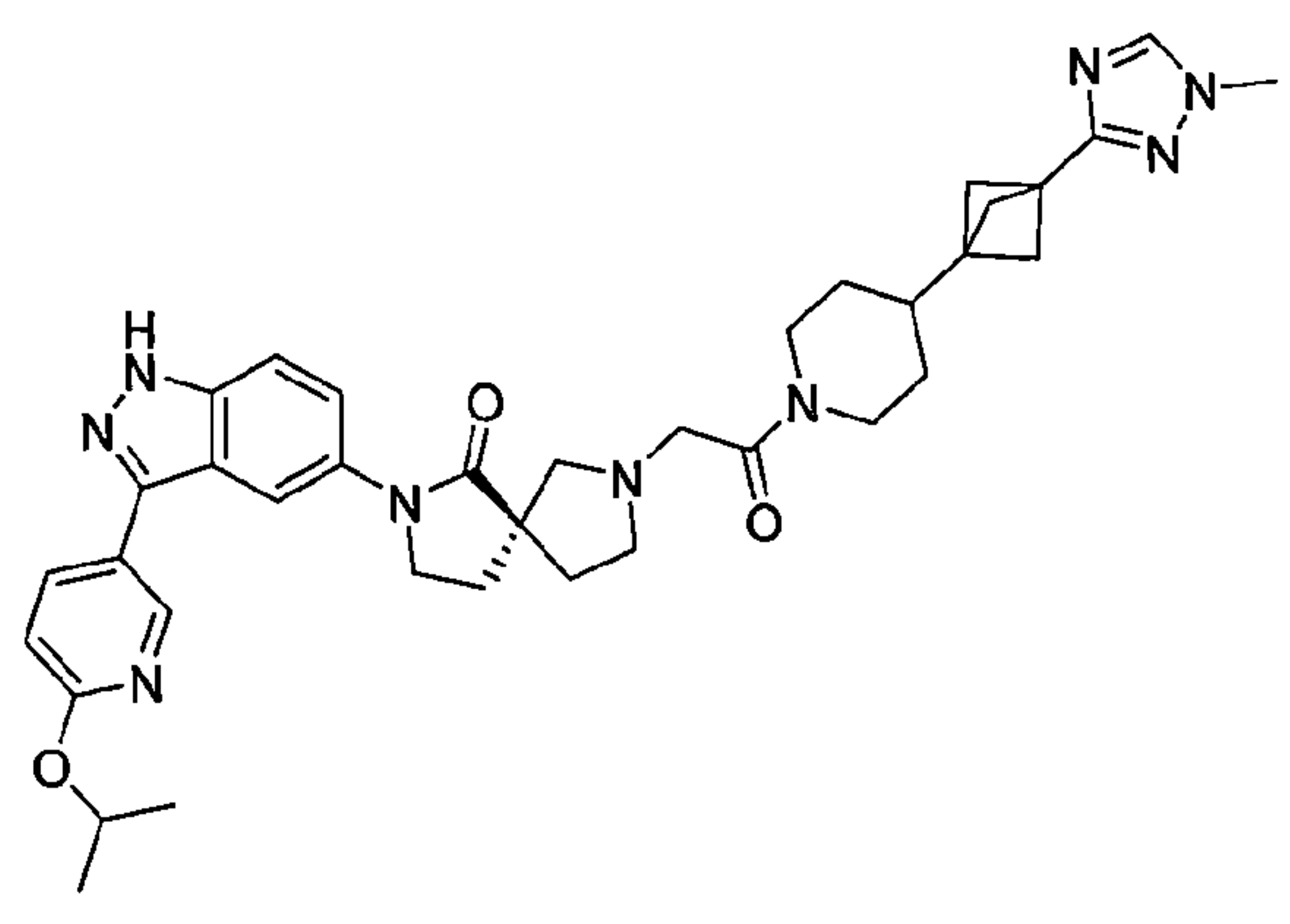
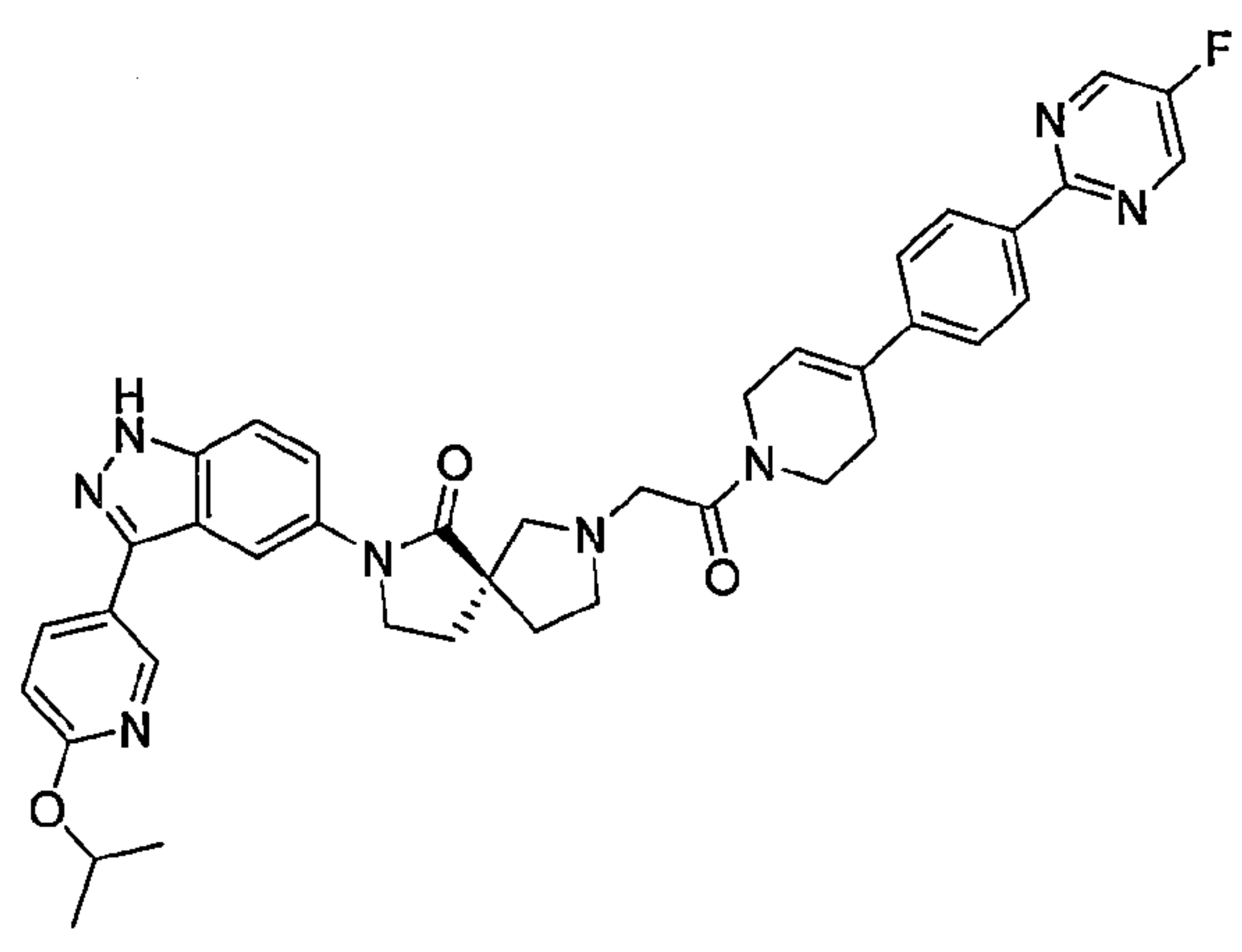
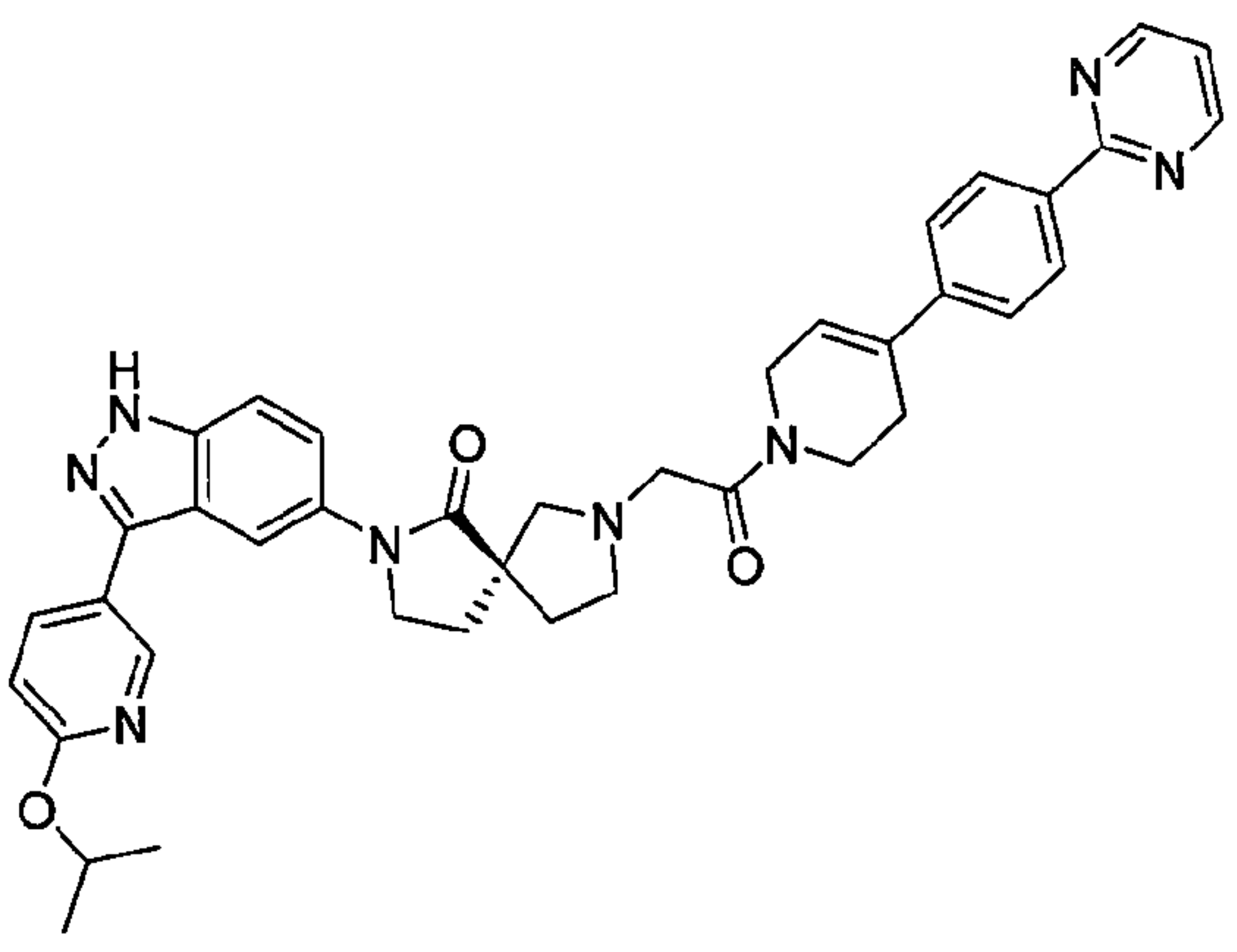
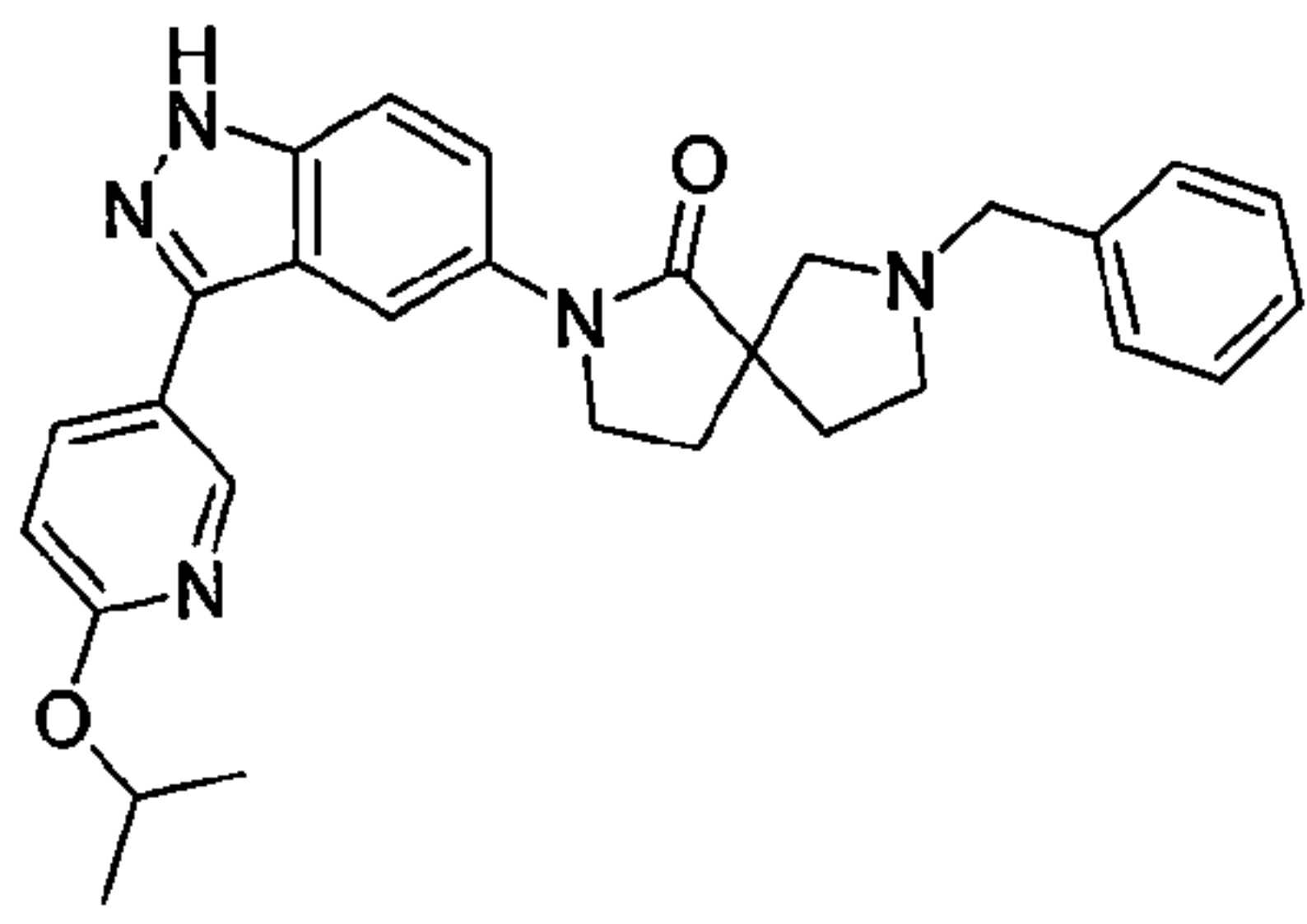
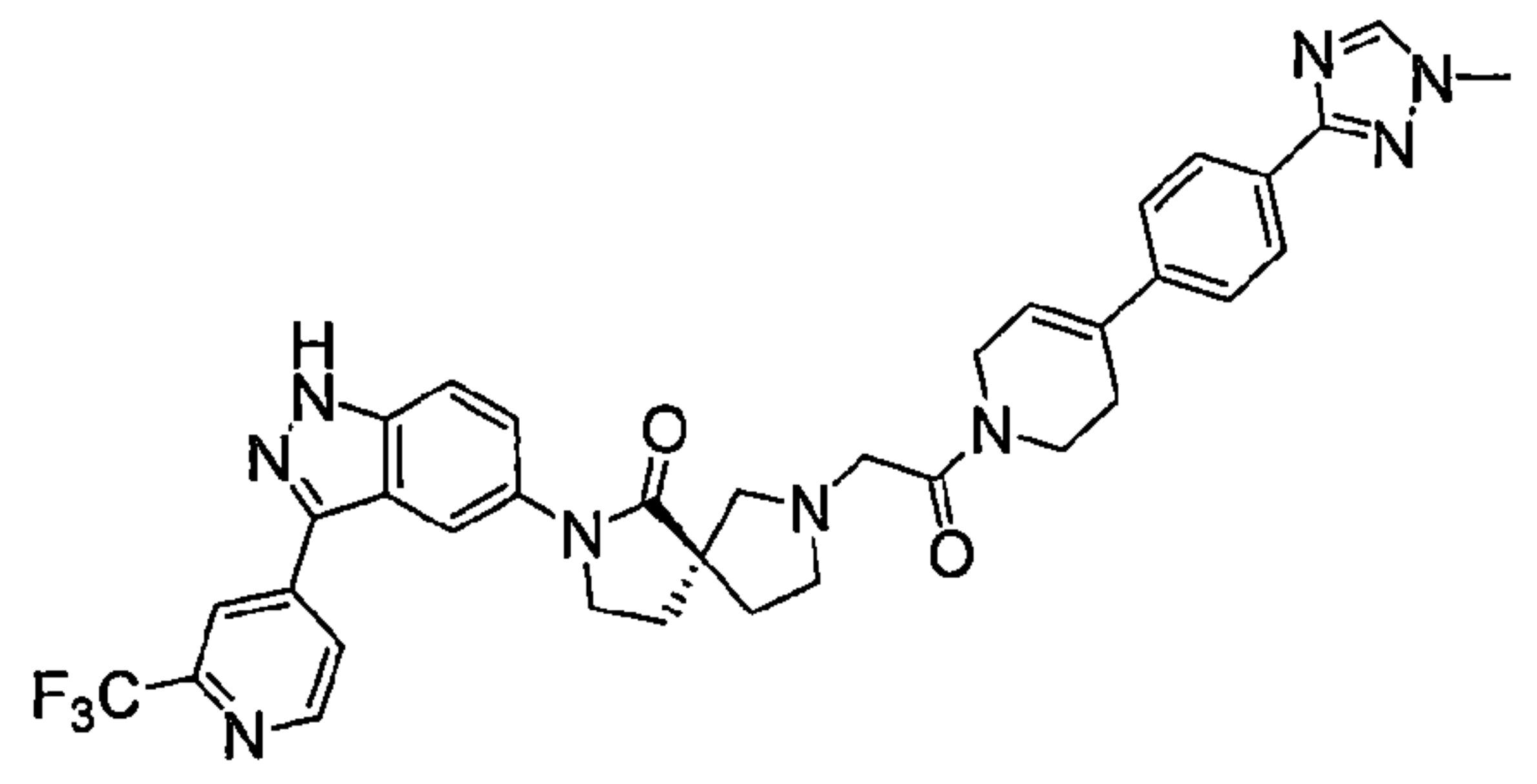
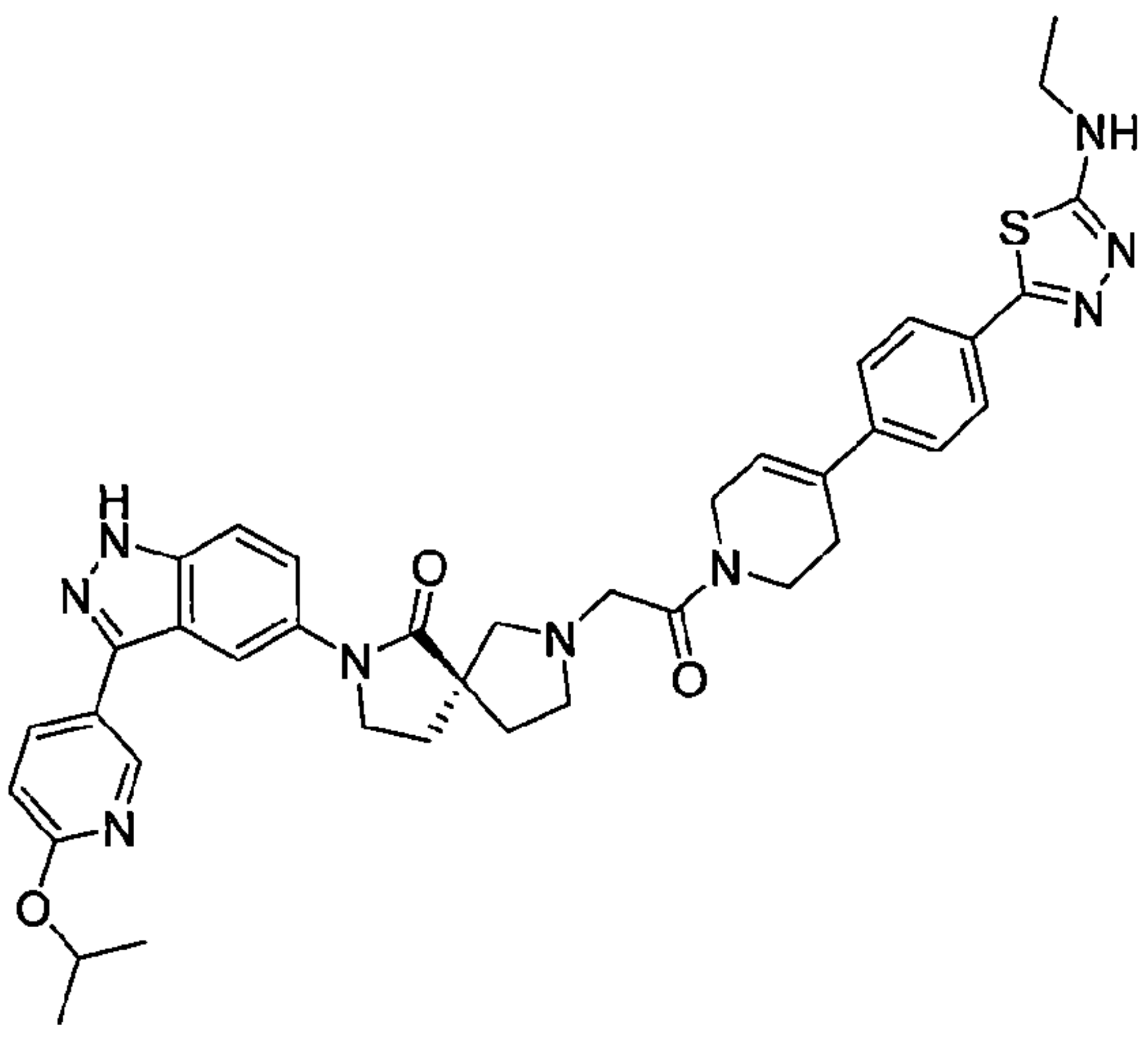
接受之鹽。

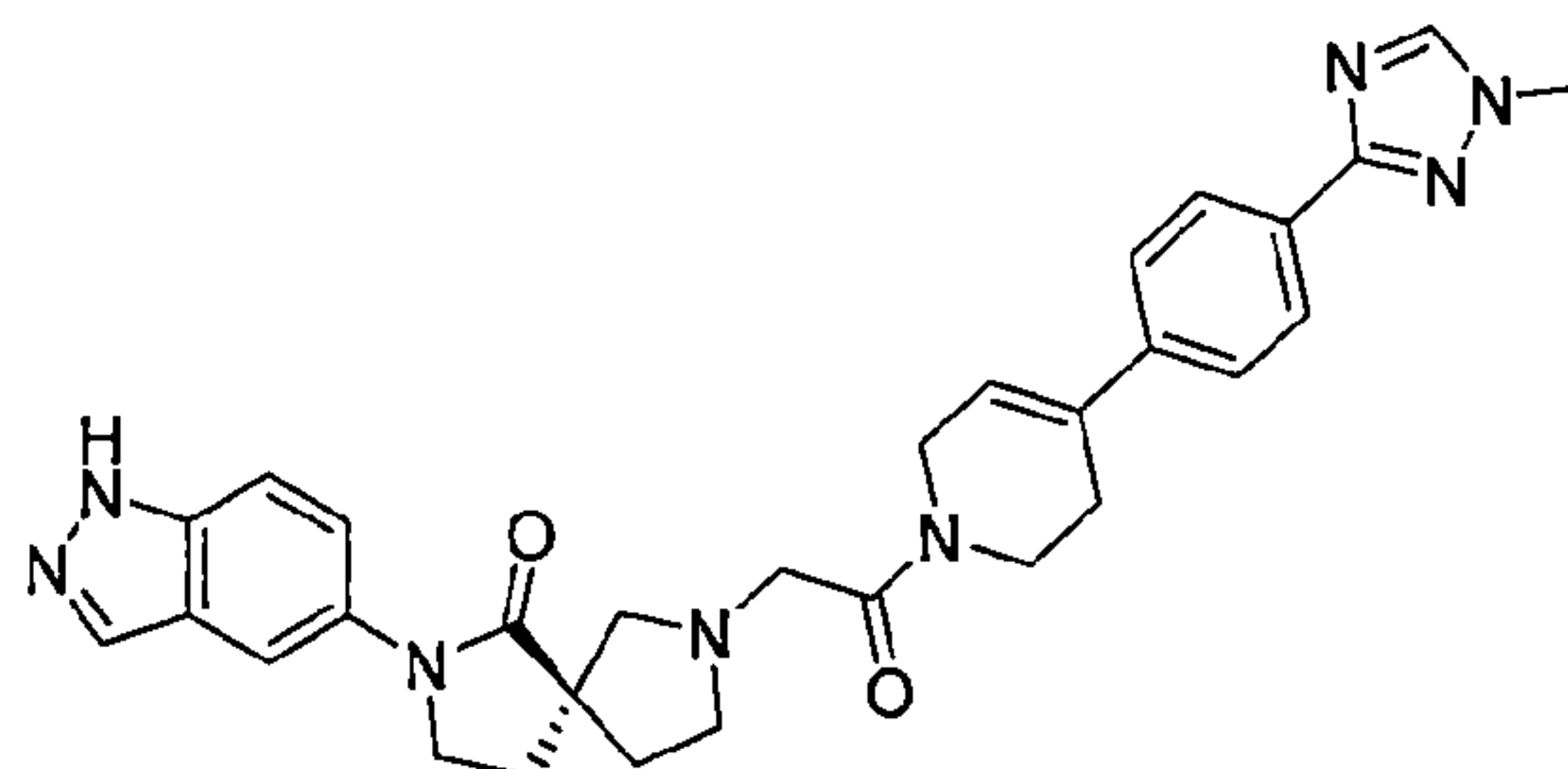
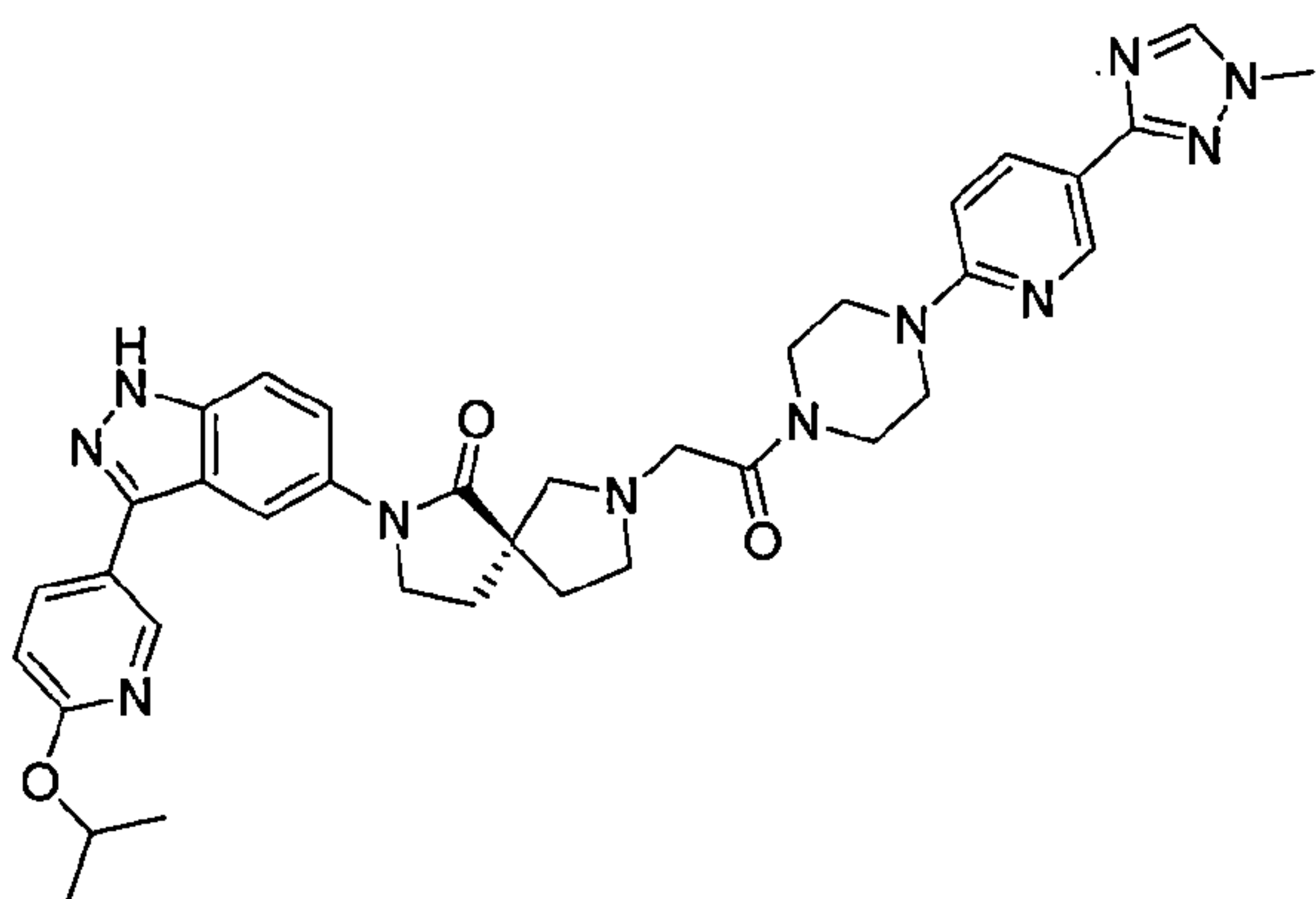
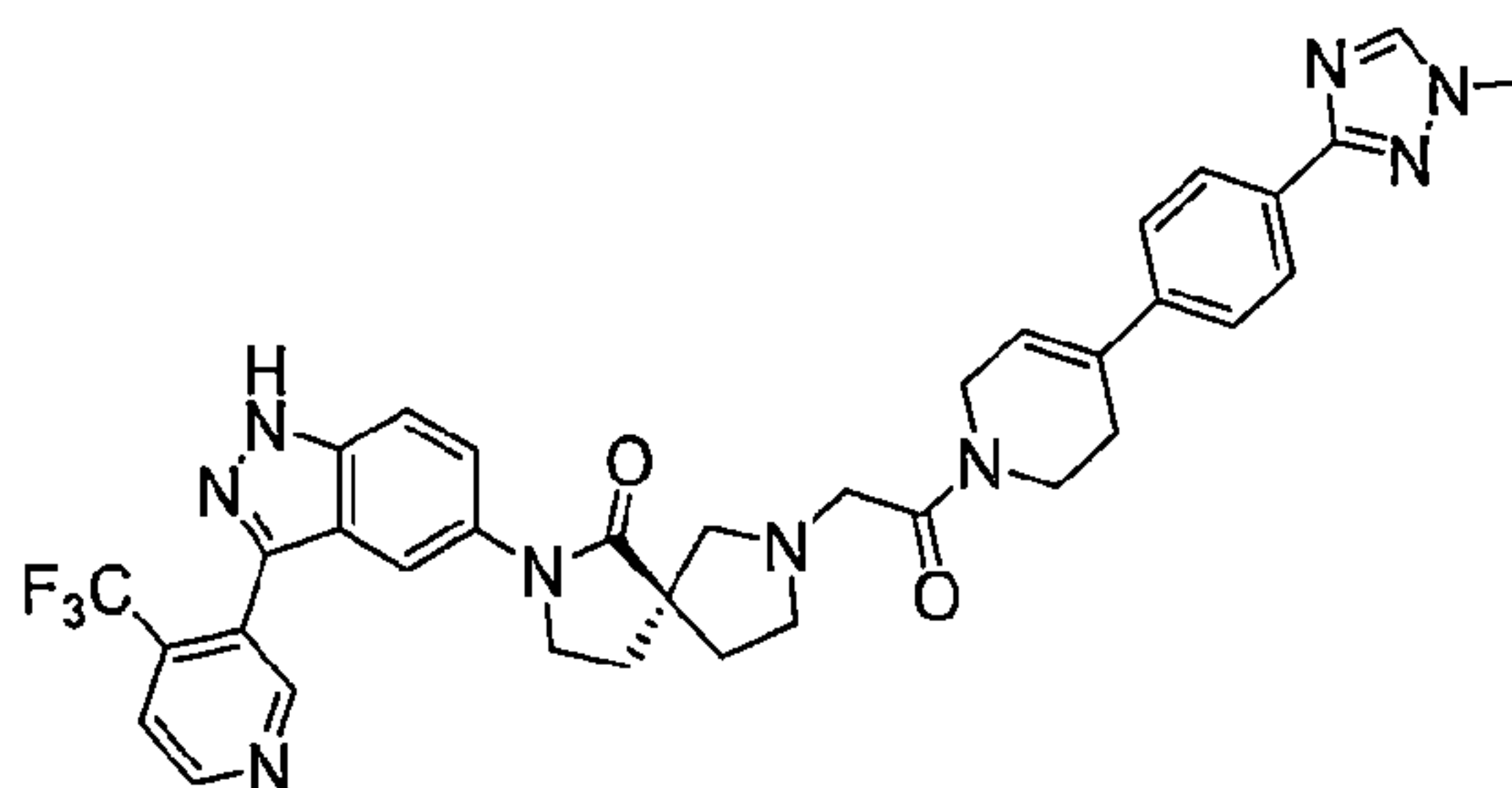
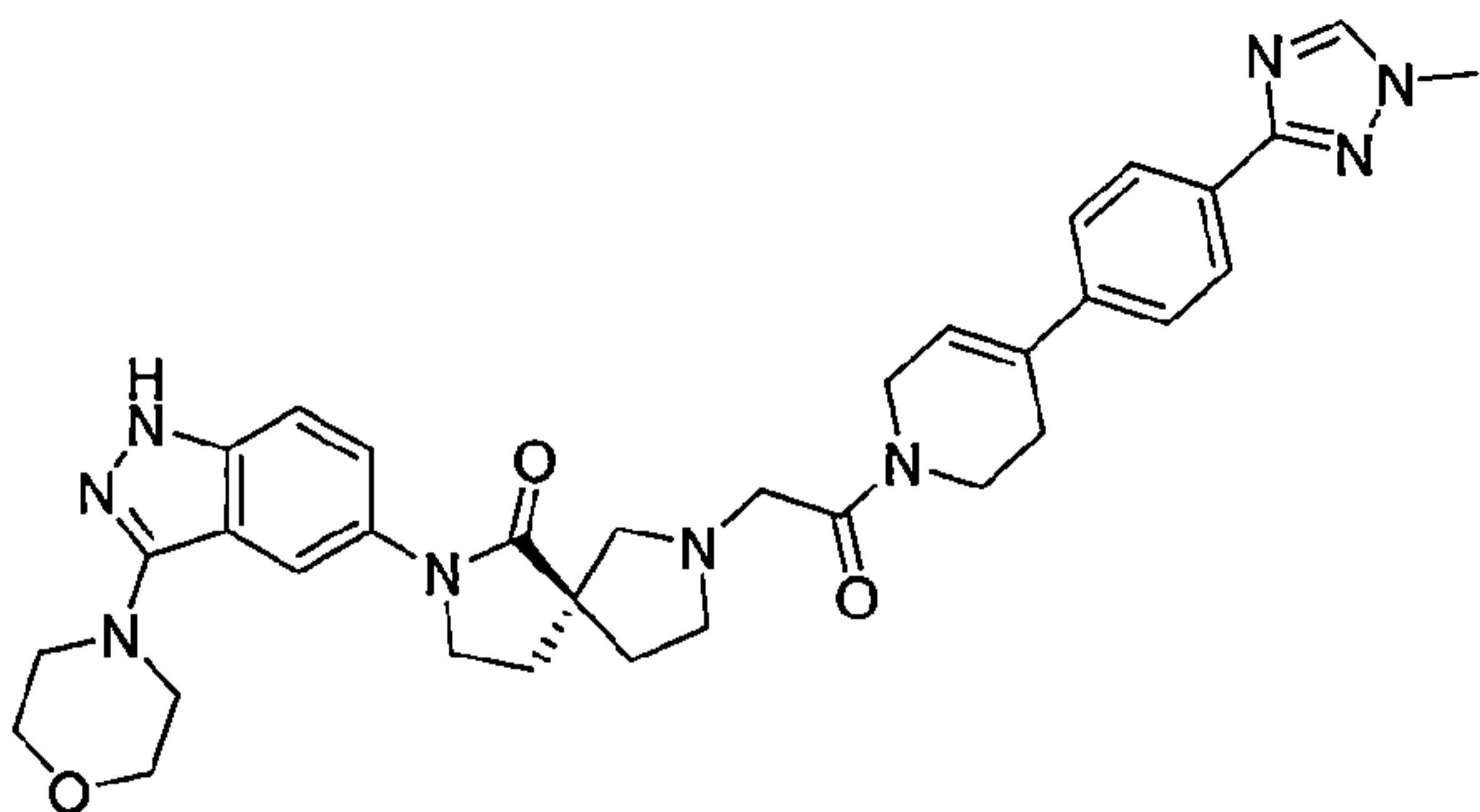
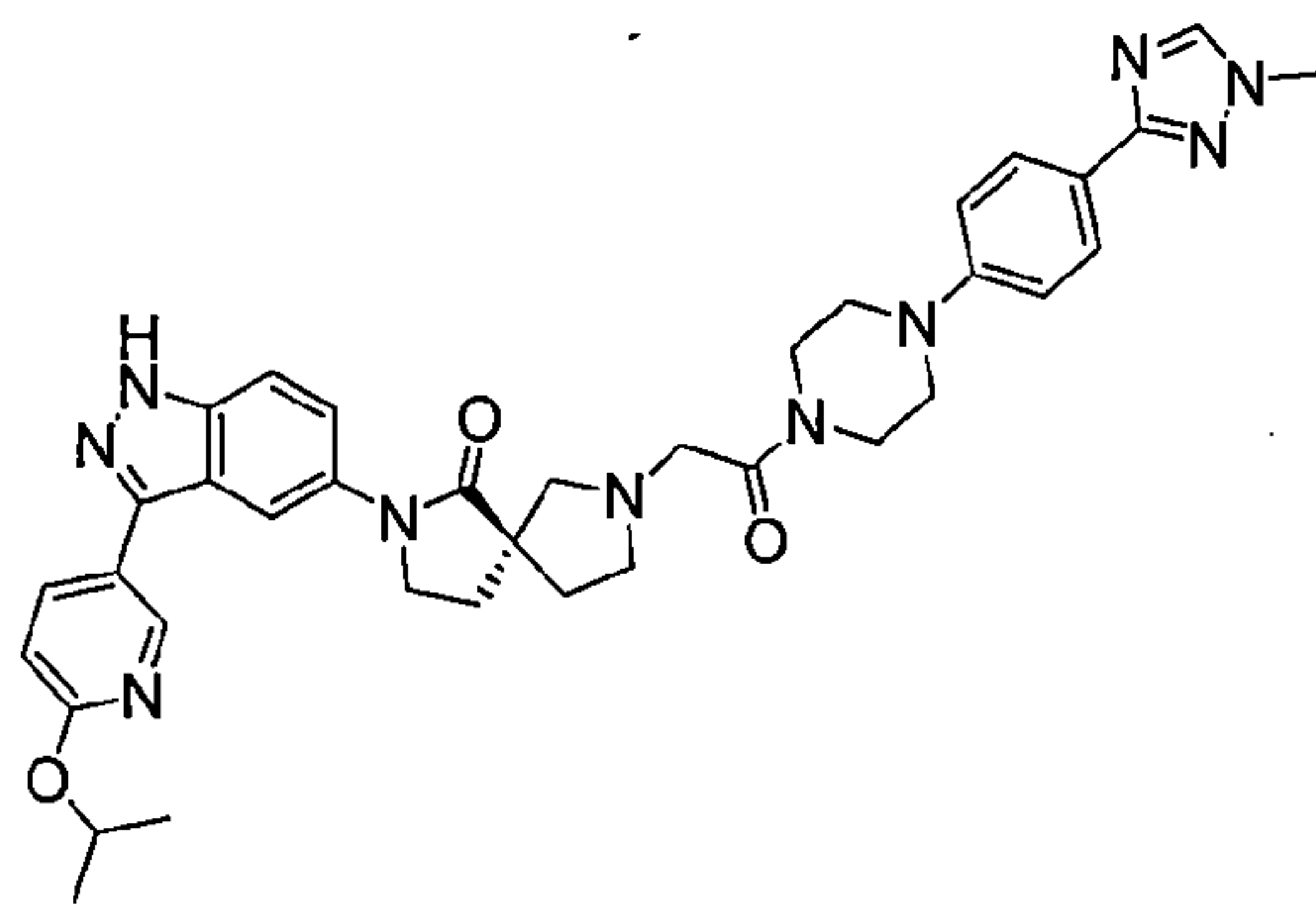
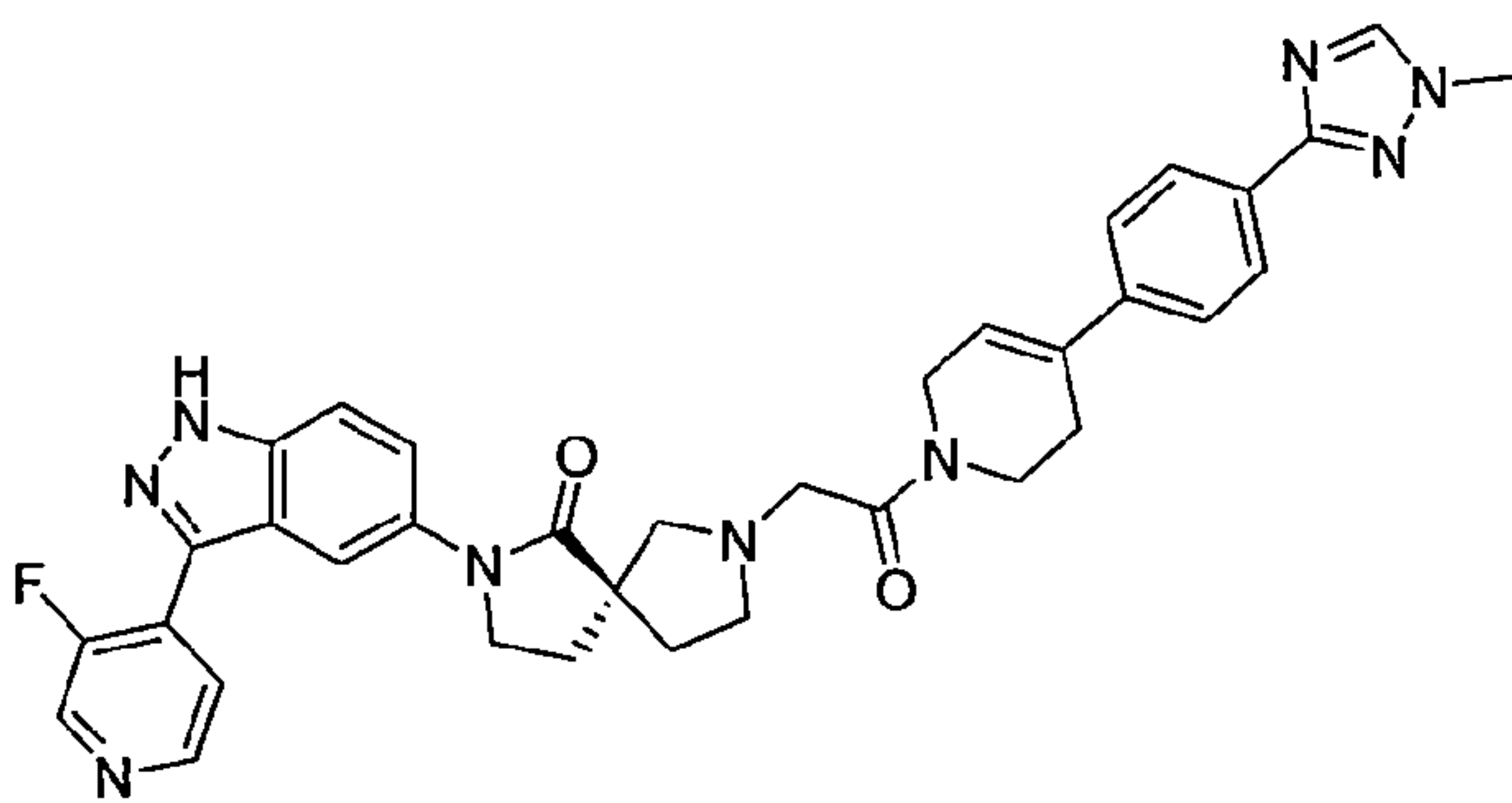
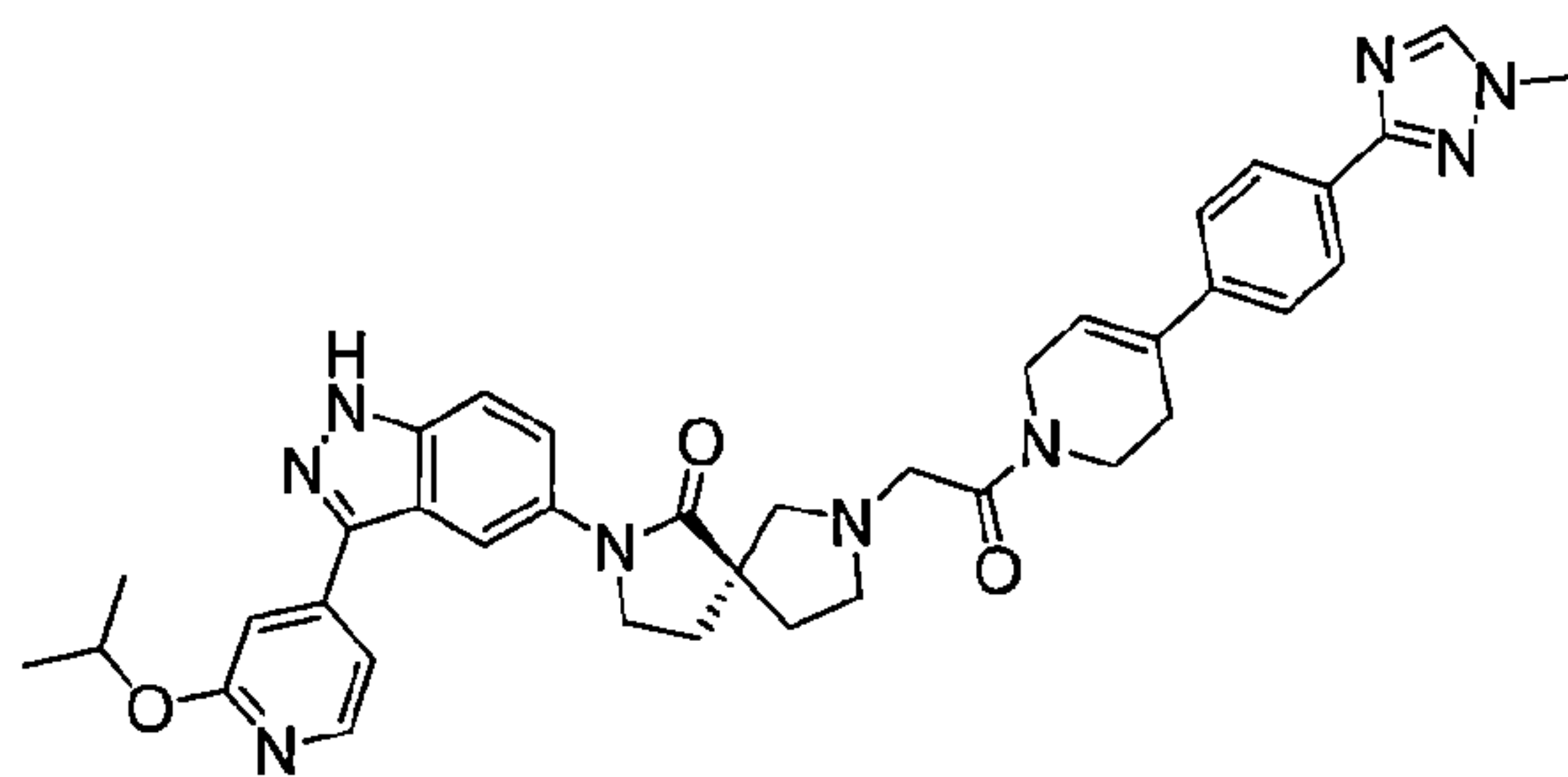
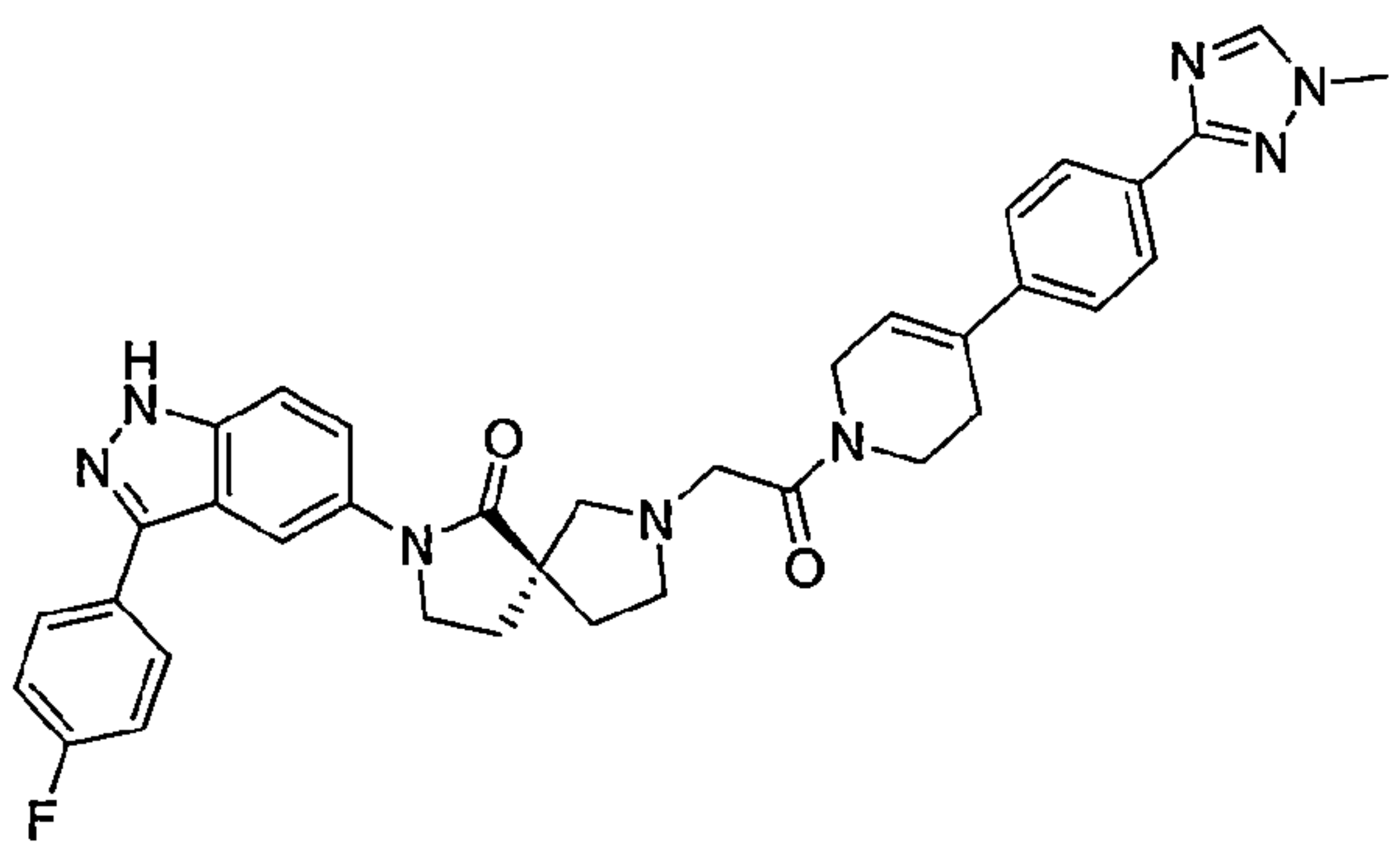
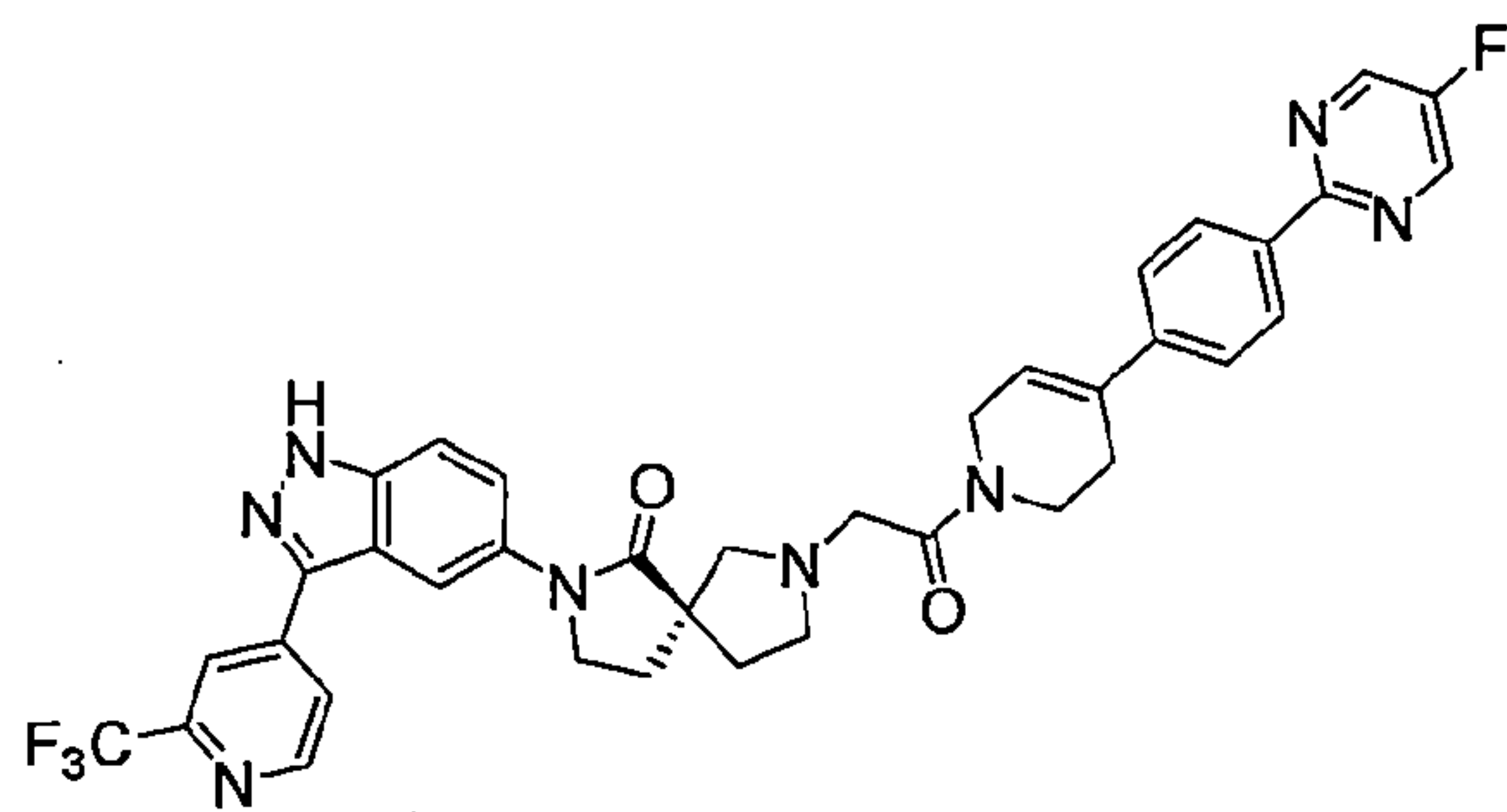
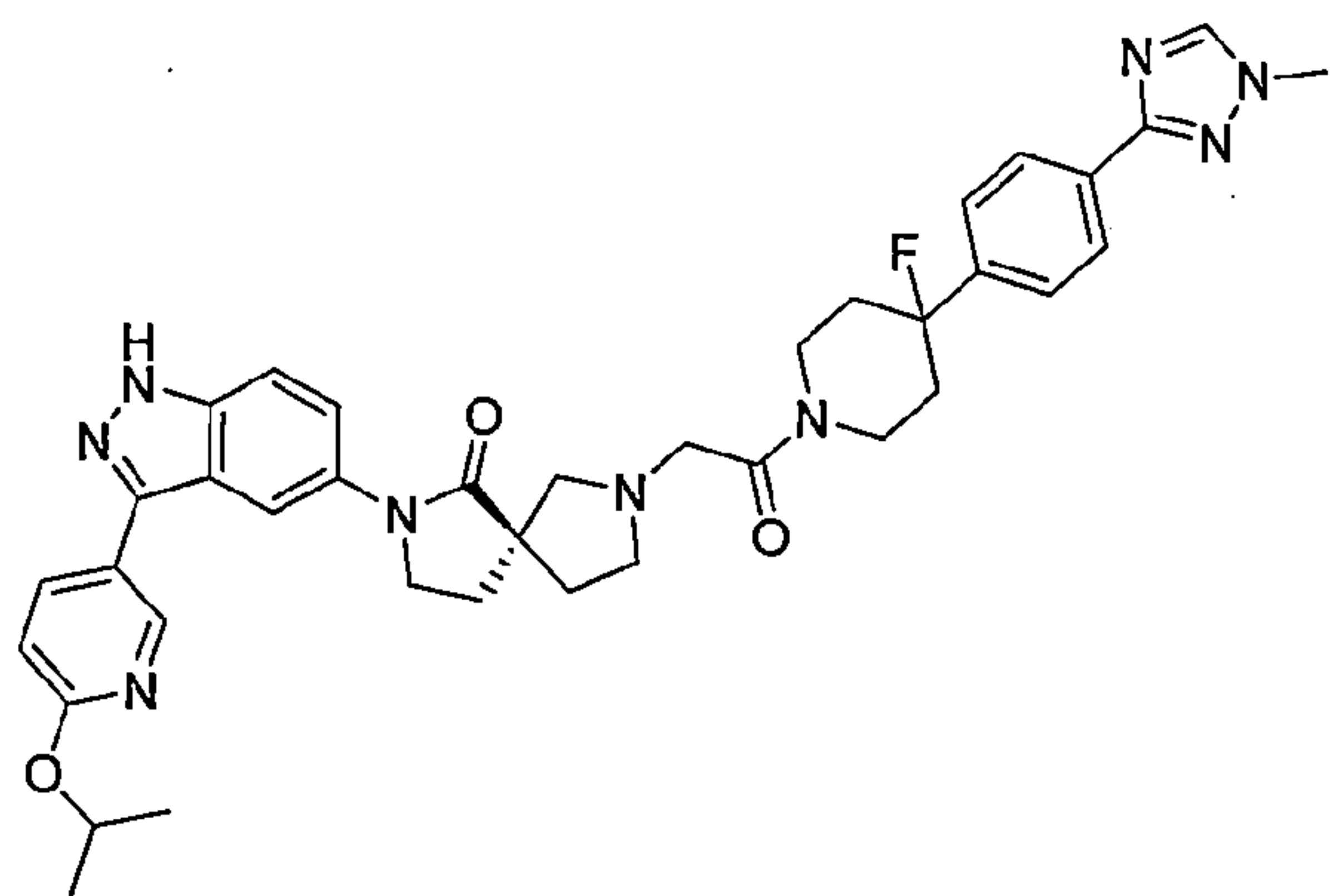
式(I)化合物之實例包括(但不限於)以下：

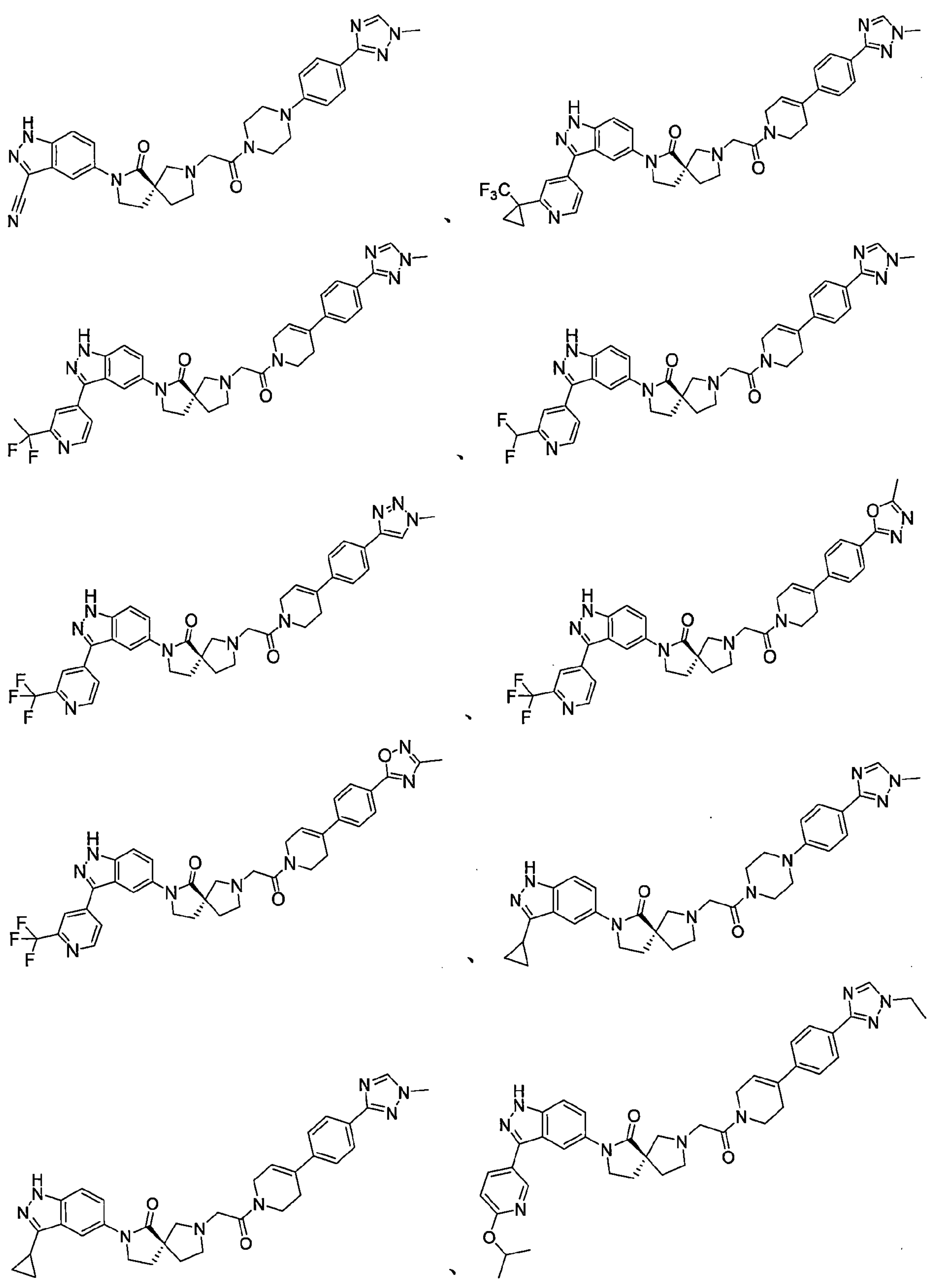


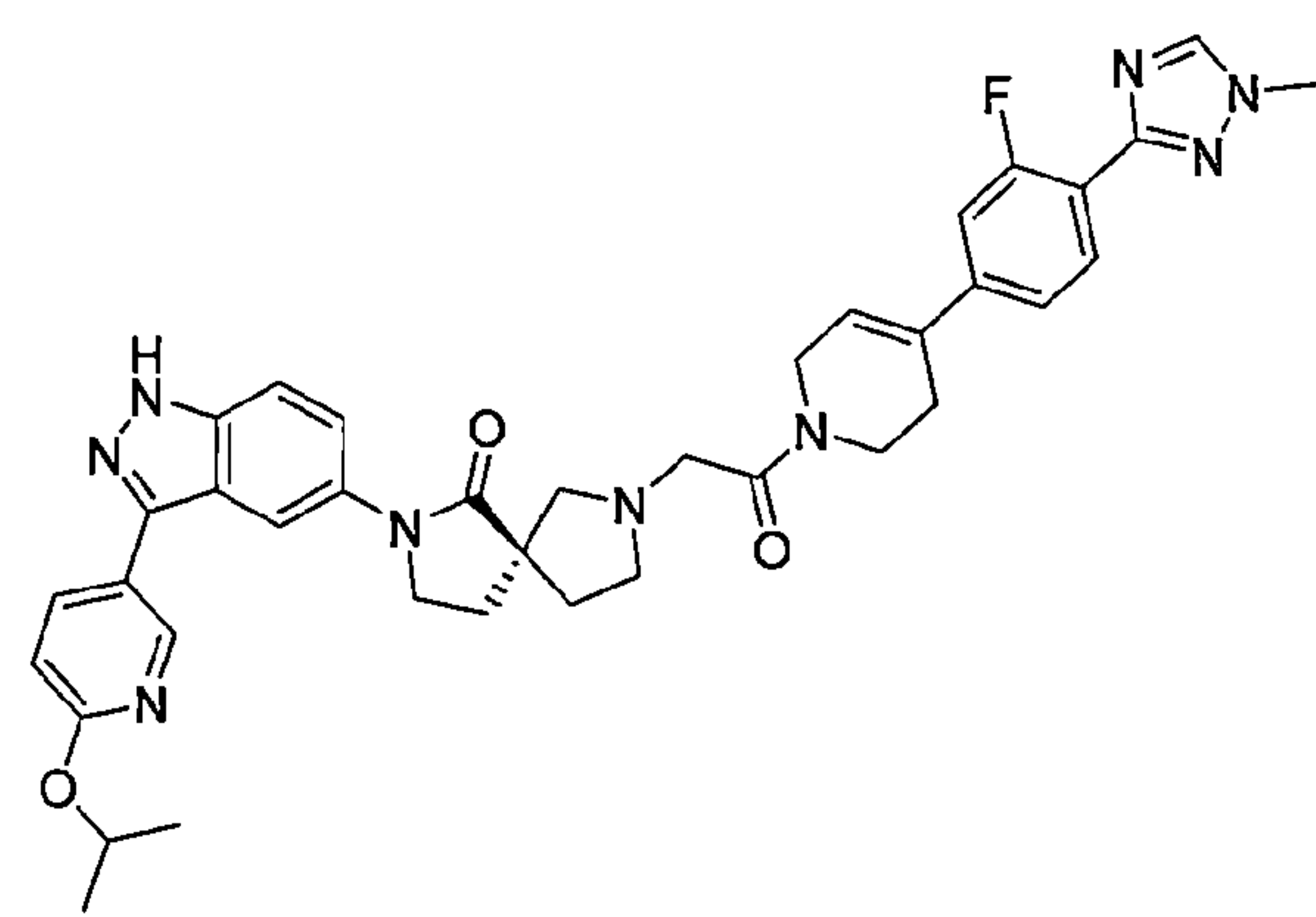
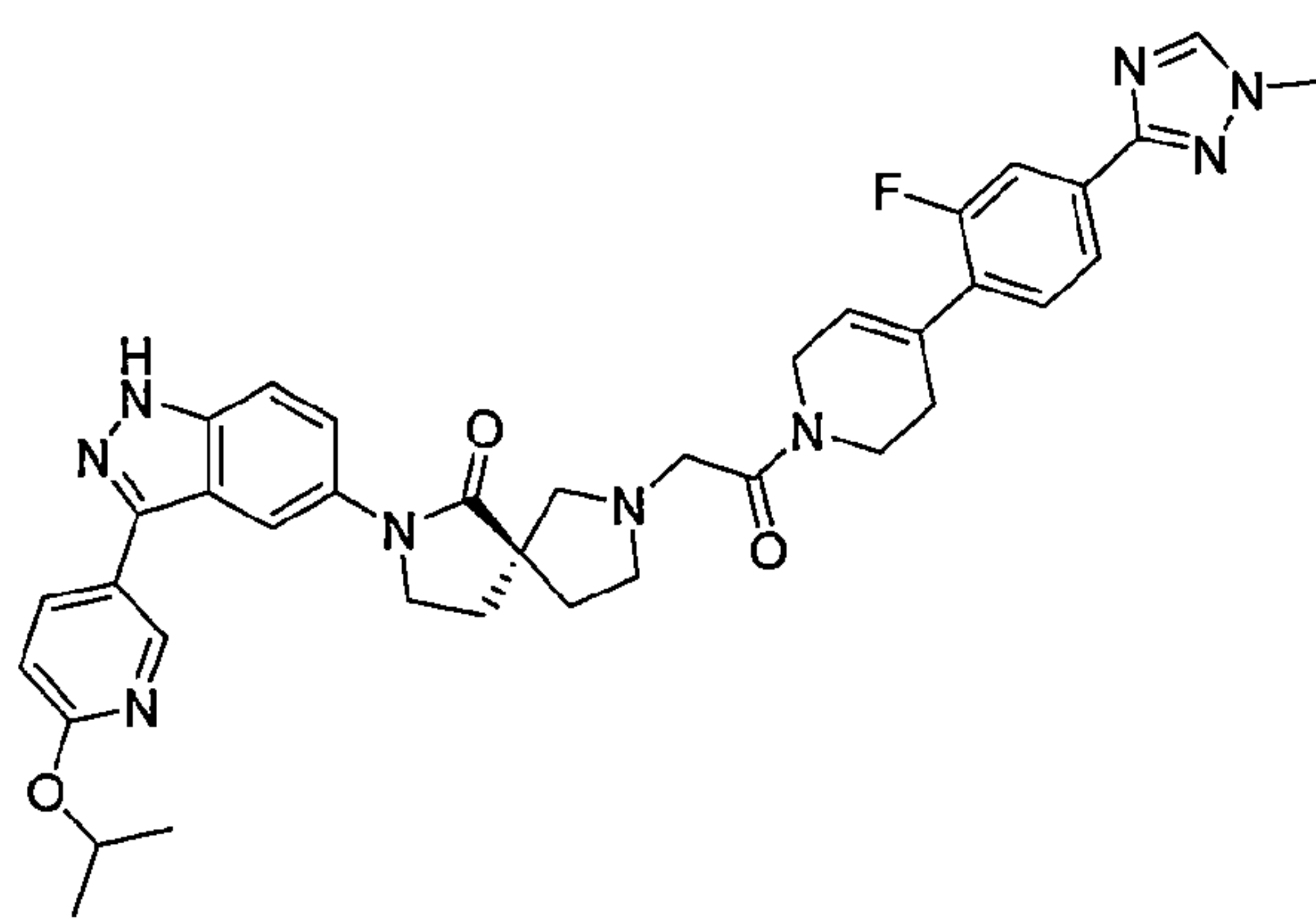
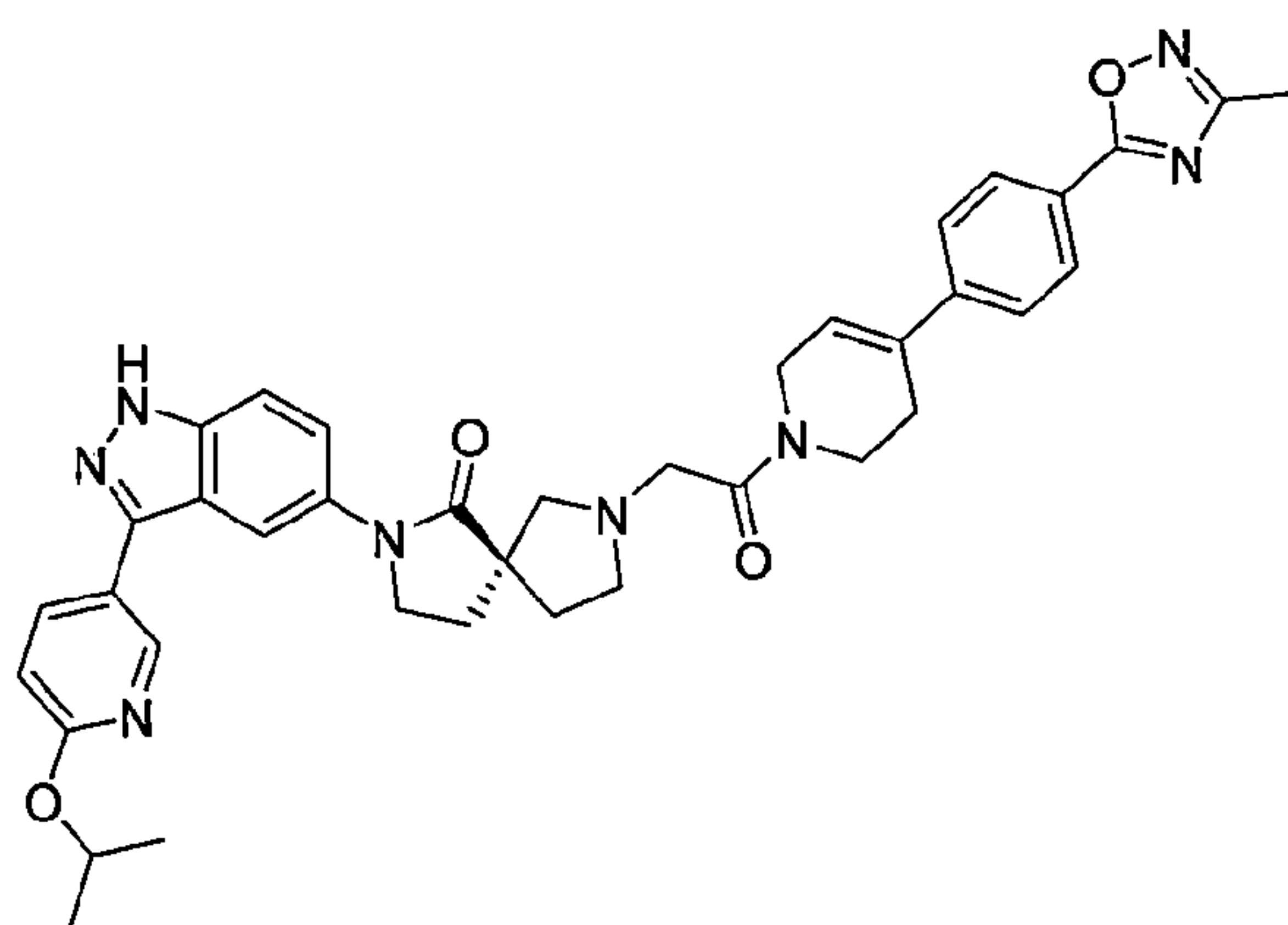
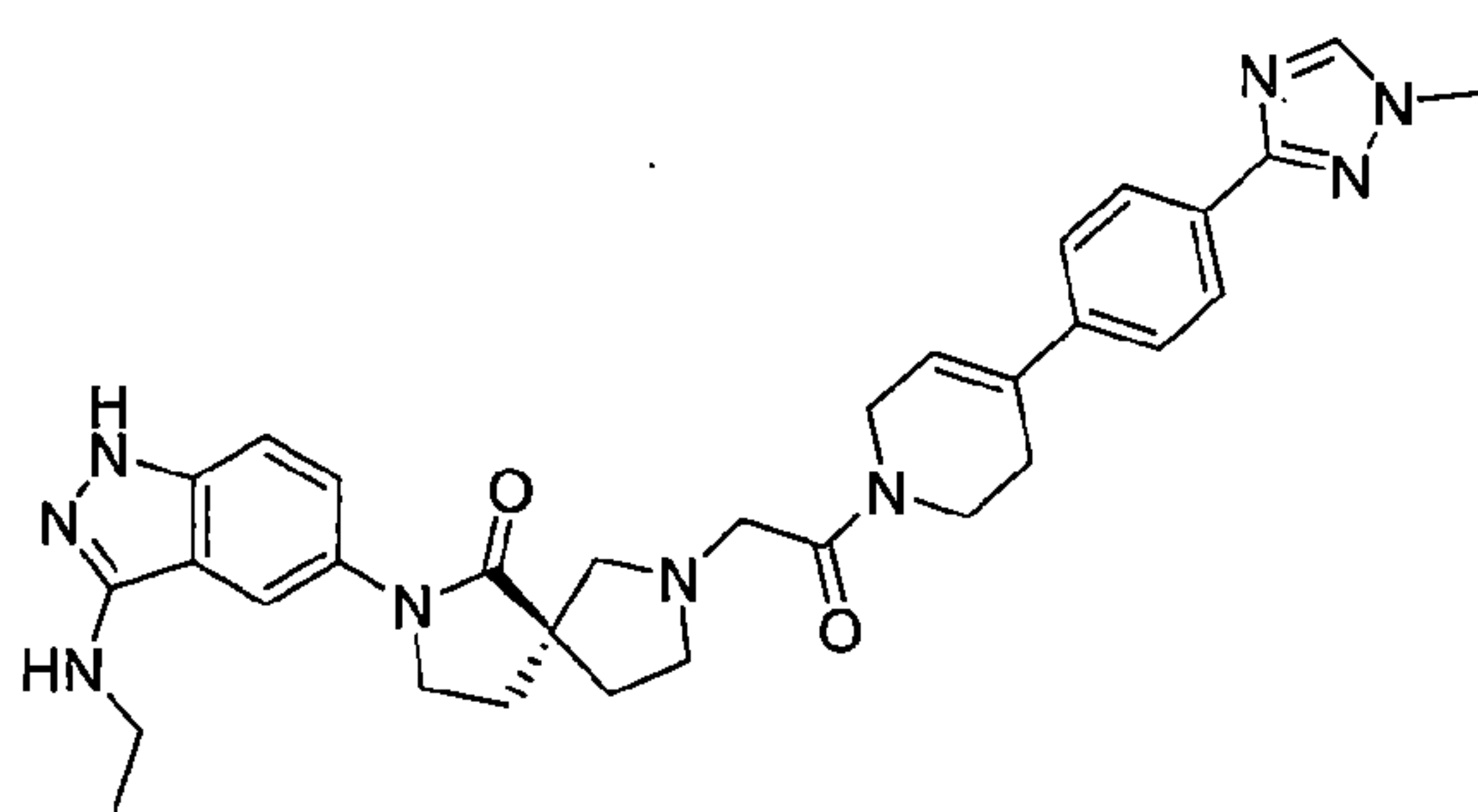
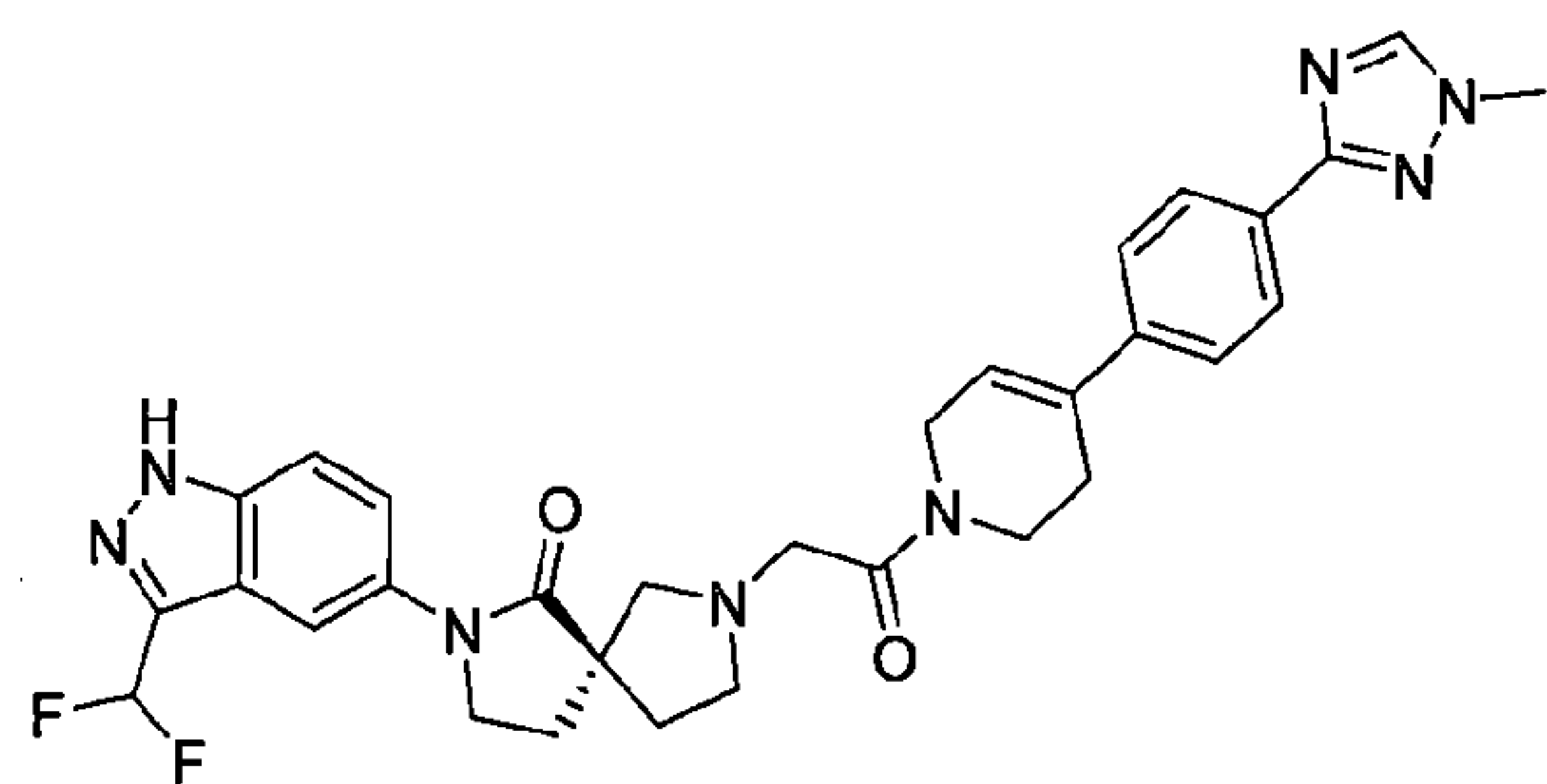
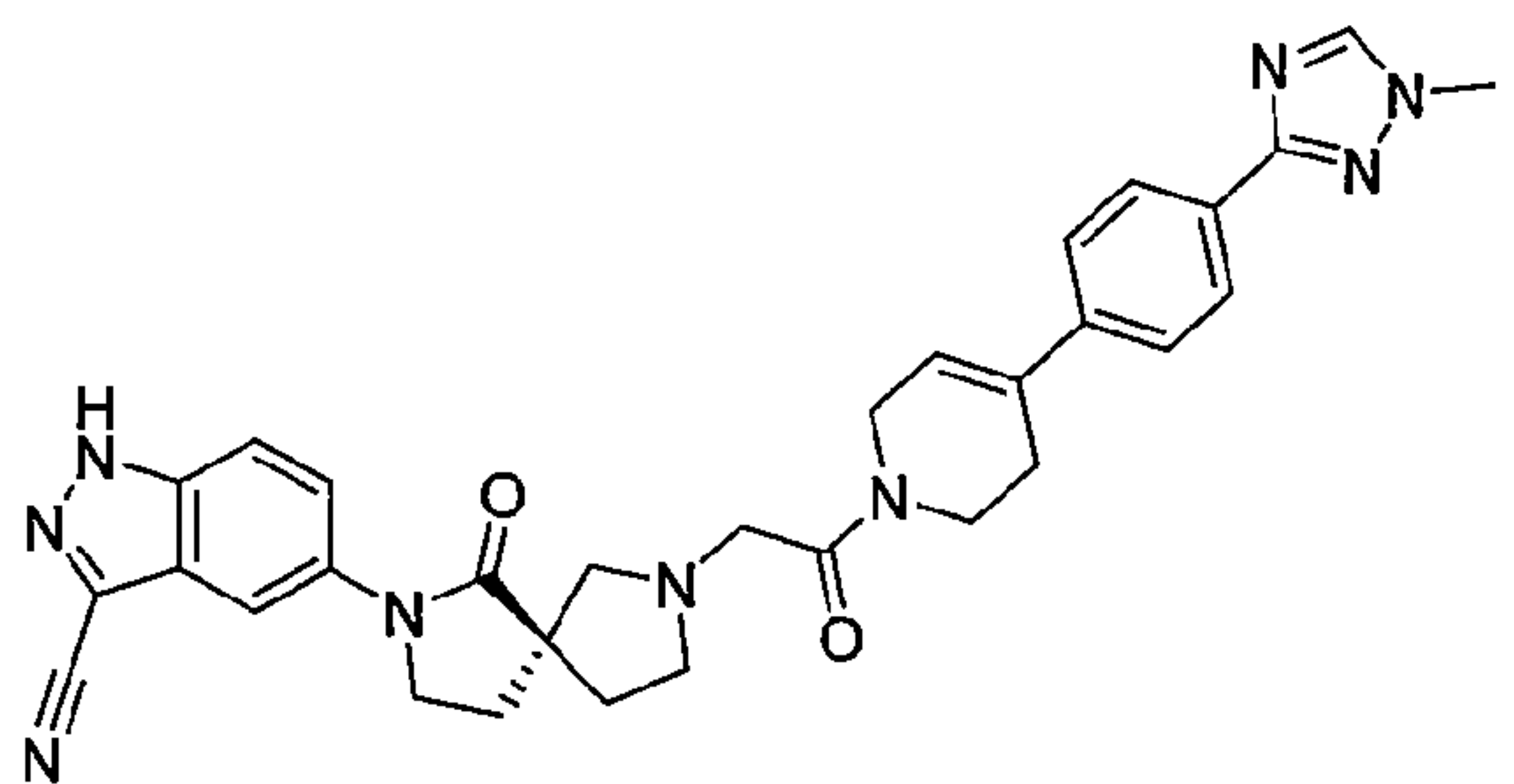
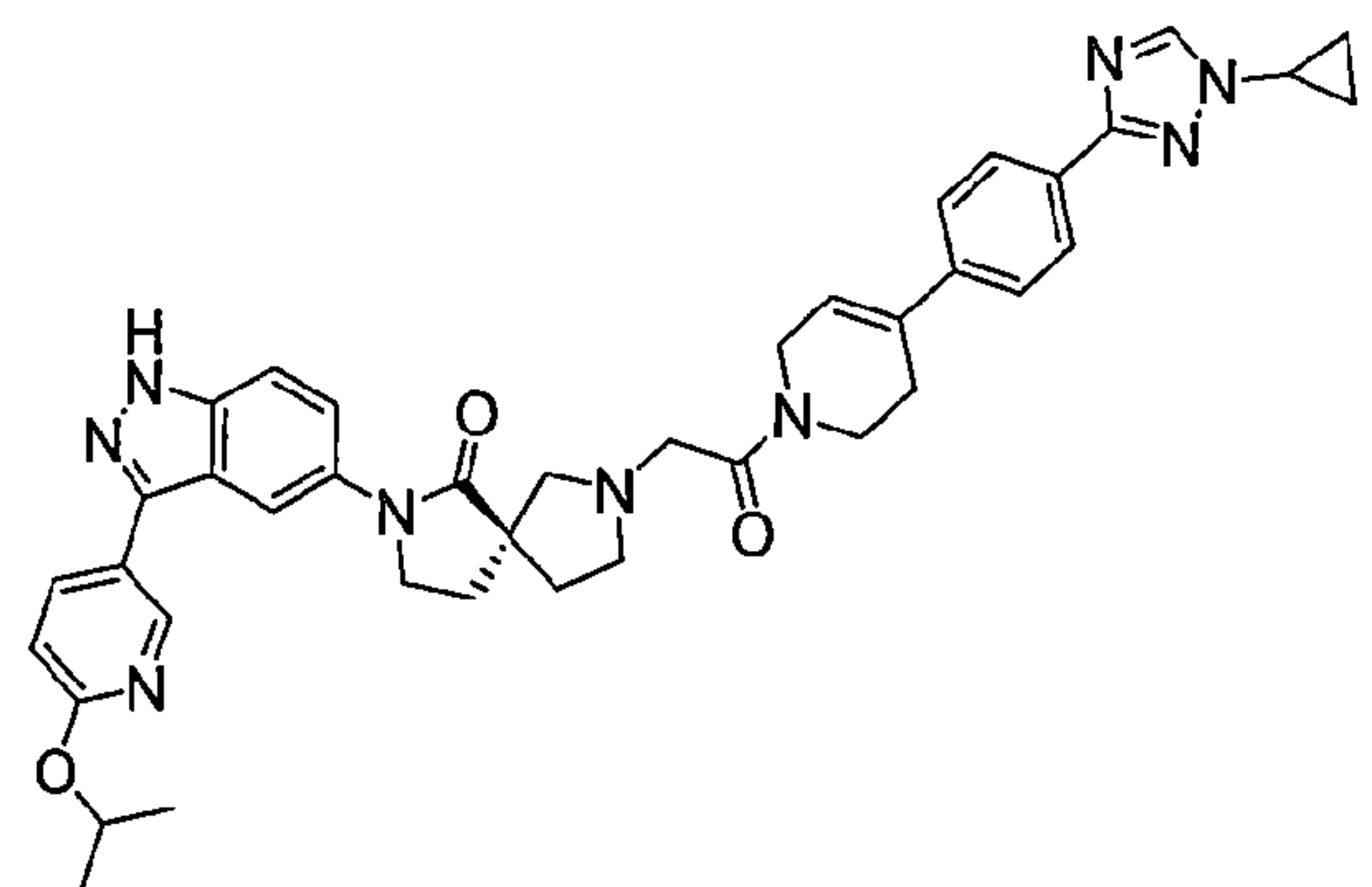
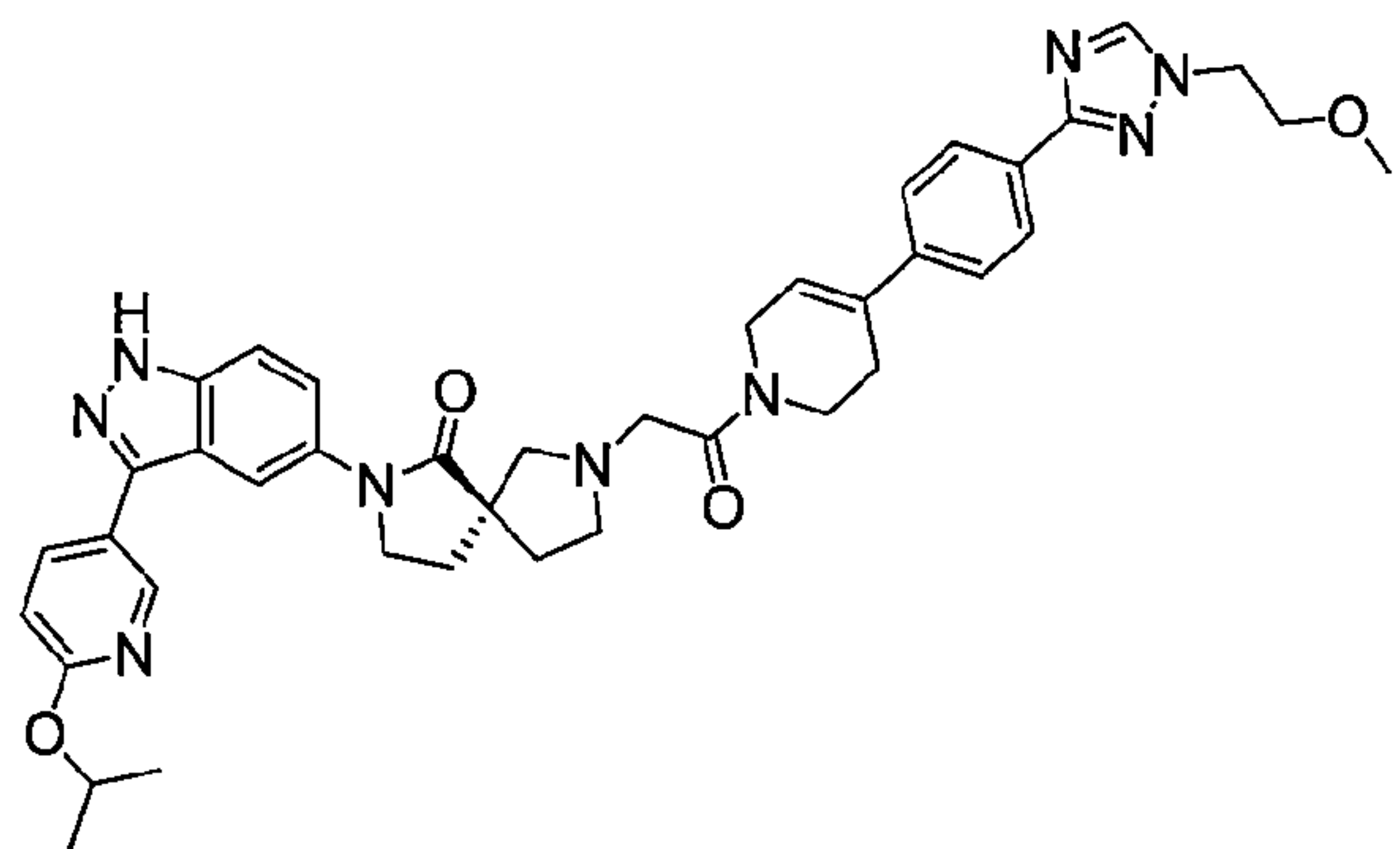
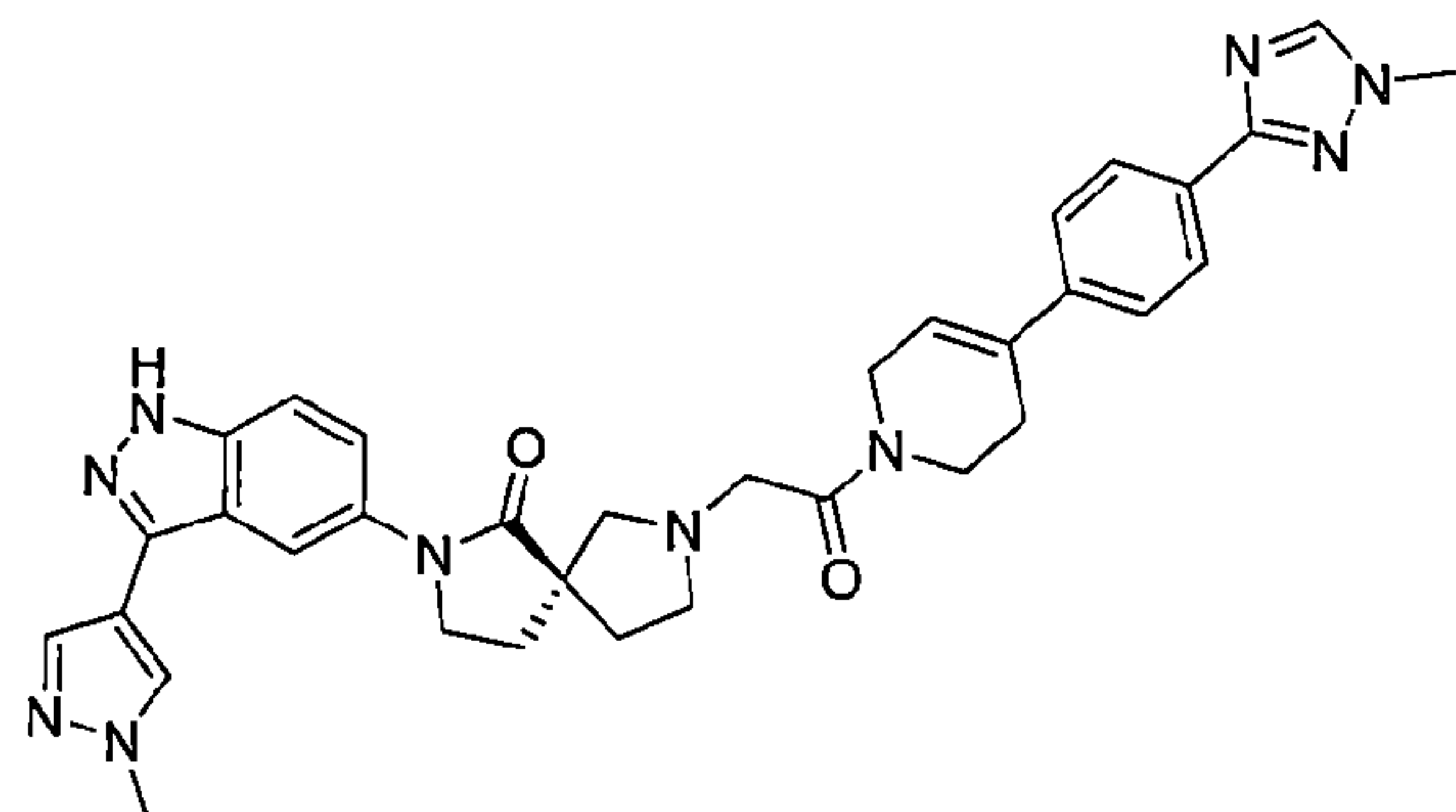
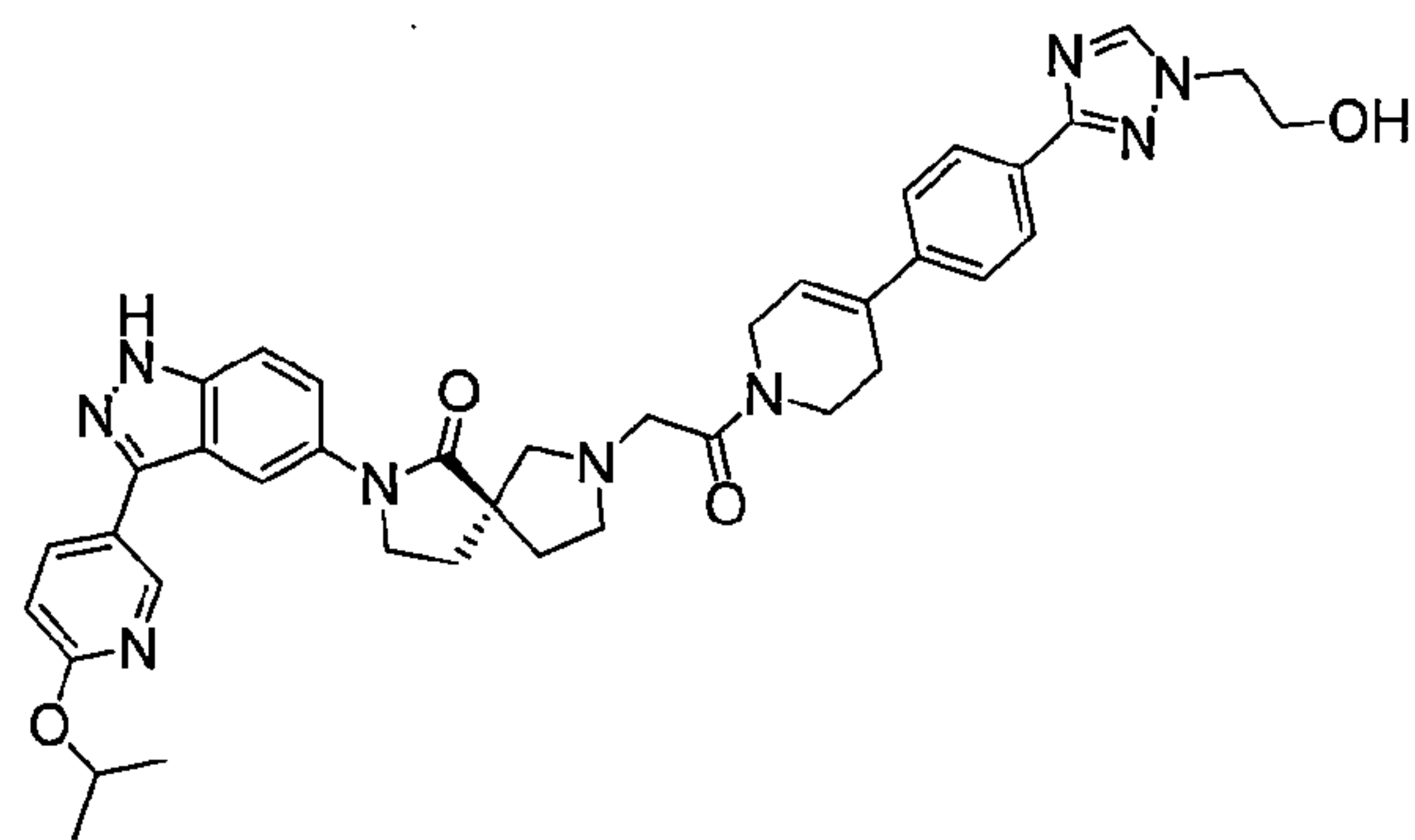


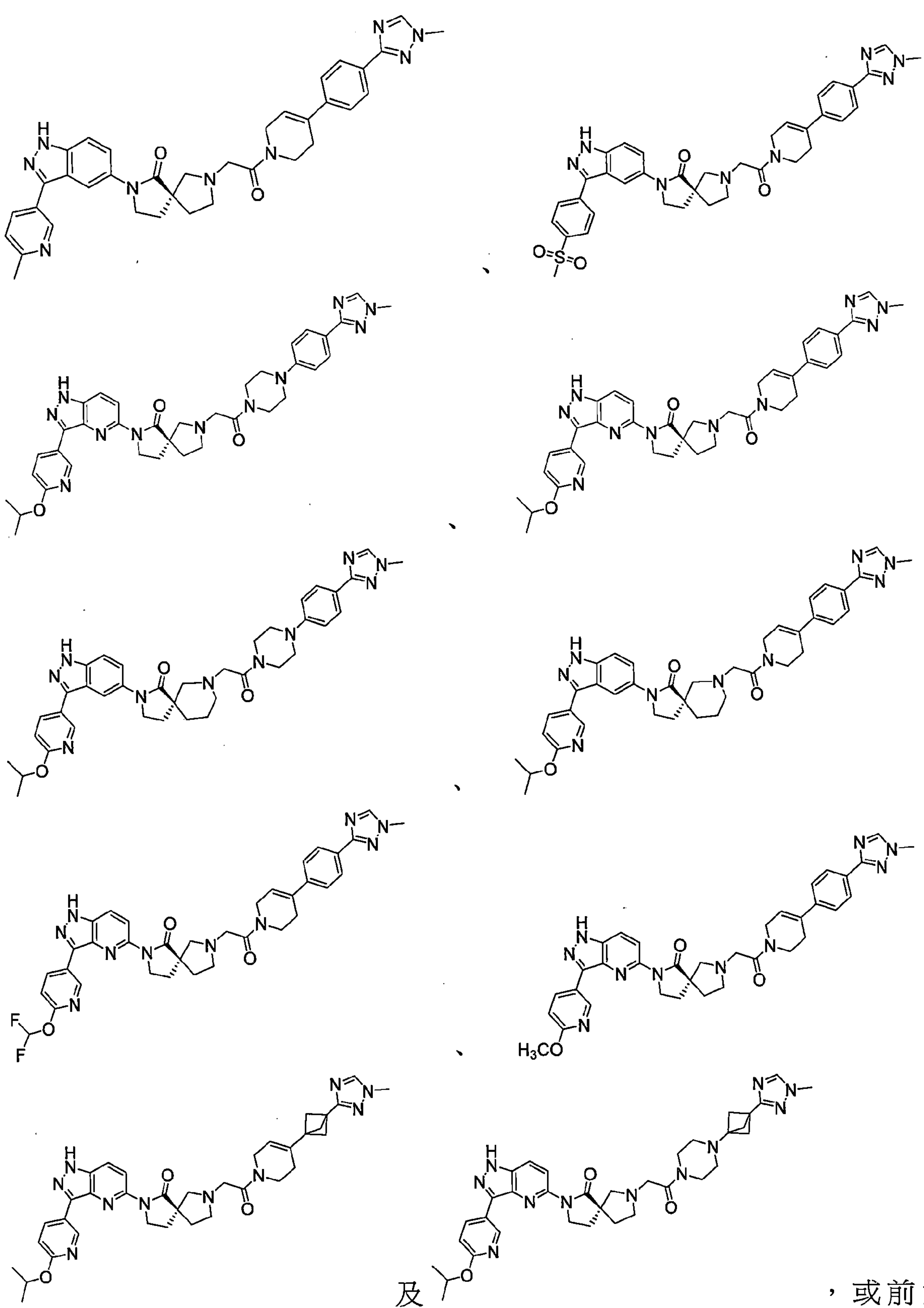






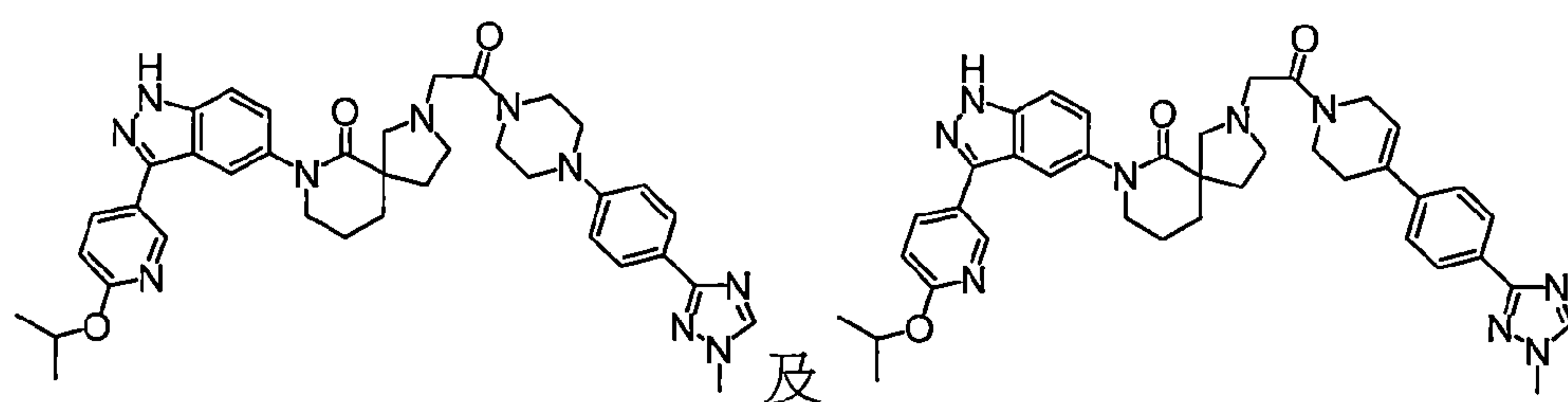






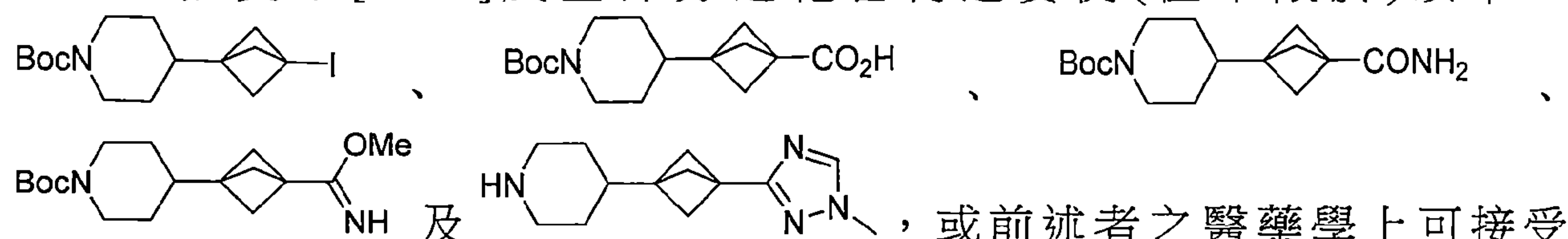
之醫藥學上可接受之鹽。

式(I)化合物之其他實例包括：



之醫藥學上可接受之鹽。(以下稱為「段落B」)

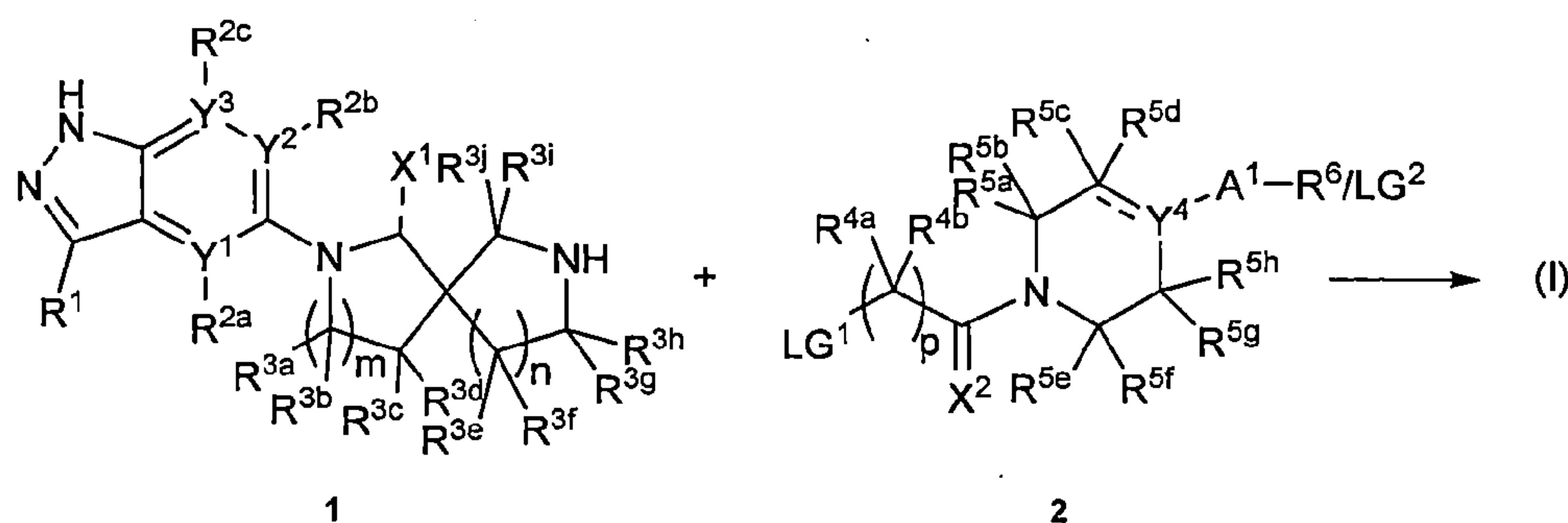
包括雙環[1.1.1]戊基部分之化合物之實例(但不限於)以下：



合成

式(I)化合物及本文所述之彼等化合物可以各種方式製備。一些式(I)化合物可商業上獲得及/或利用已知合成程序製備。式(I)化合物之通用合成途徑及用以合成式(I)化合物之起始物質之一些實例展示且描述於流程1至12中。本文中所示且描述之途徑僅為說明性且不預期亦不理解為以任何方式限制申請專利範圍之範疇。熟習此項技術者將能夠基於本文揭示內容而認識到所揭示之合成之修改且設計替代途徑；所有此類修改及替代途徑均屬於申請專利範圍之範疇內。

流程1

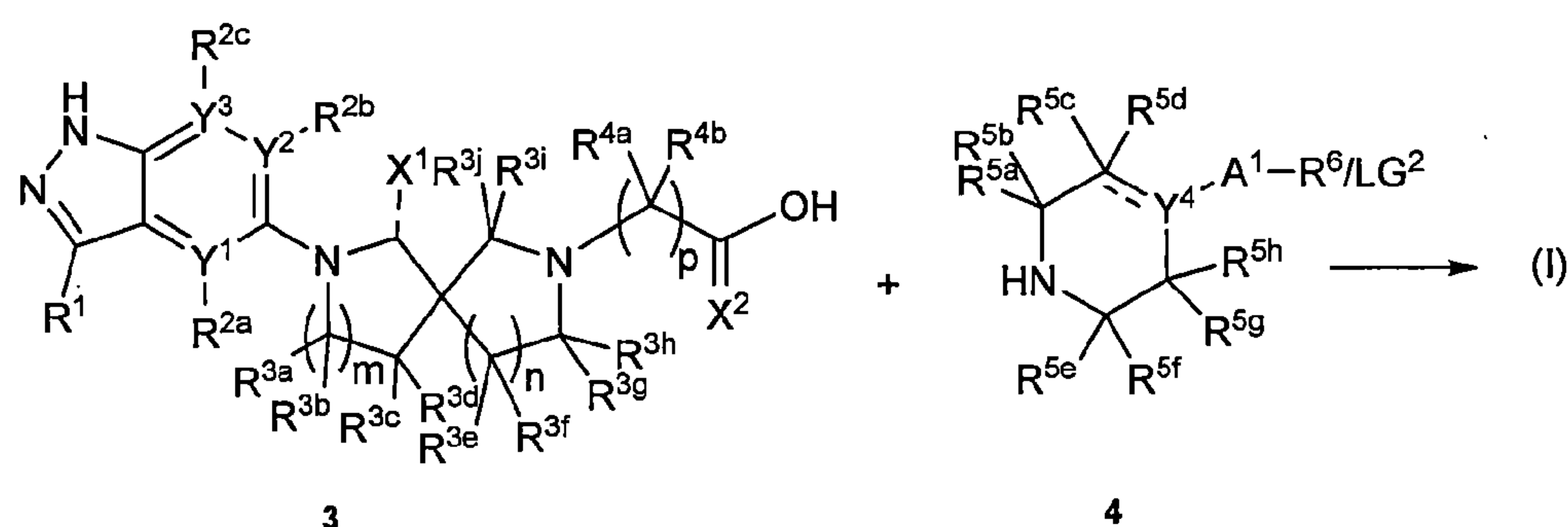


式(I)化合物可如流程1中所示來製備。在一些實施例中，適合之結構1化合物及適合之結構2化合物之親電試劑偶合以形成式(I)化合物，其中LG¹為適合離去基，諸如甲苯磺酸酯基、甲磺酸酯基、三氟

乙酸酯基及鹵素(例如 $\text{LG}^1 = \text{Cl}$ 、 Br 及 I)。在一些實施例中，結構**1**化合物及結構**2**化合物之反應中可用胺鹼。適合之胺鹼之實例包括(但不限於)烷胺(包括單、二及三烷基胺(例如三乙胺))、視情況經取代之吡啶(例如三甲基吡啶)及視情況經取代之咪唑(例如 N -甲基咪唑)。在一些實施例中，結構**1**化合物及結構**2**化合物可在適合胺鹼存在下在溶劑中在視情況加熱下偶合。在一些實施例中，溶劑可為 N,N -二甲基甲醯胺。

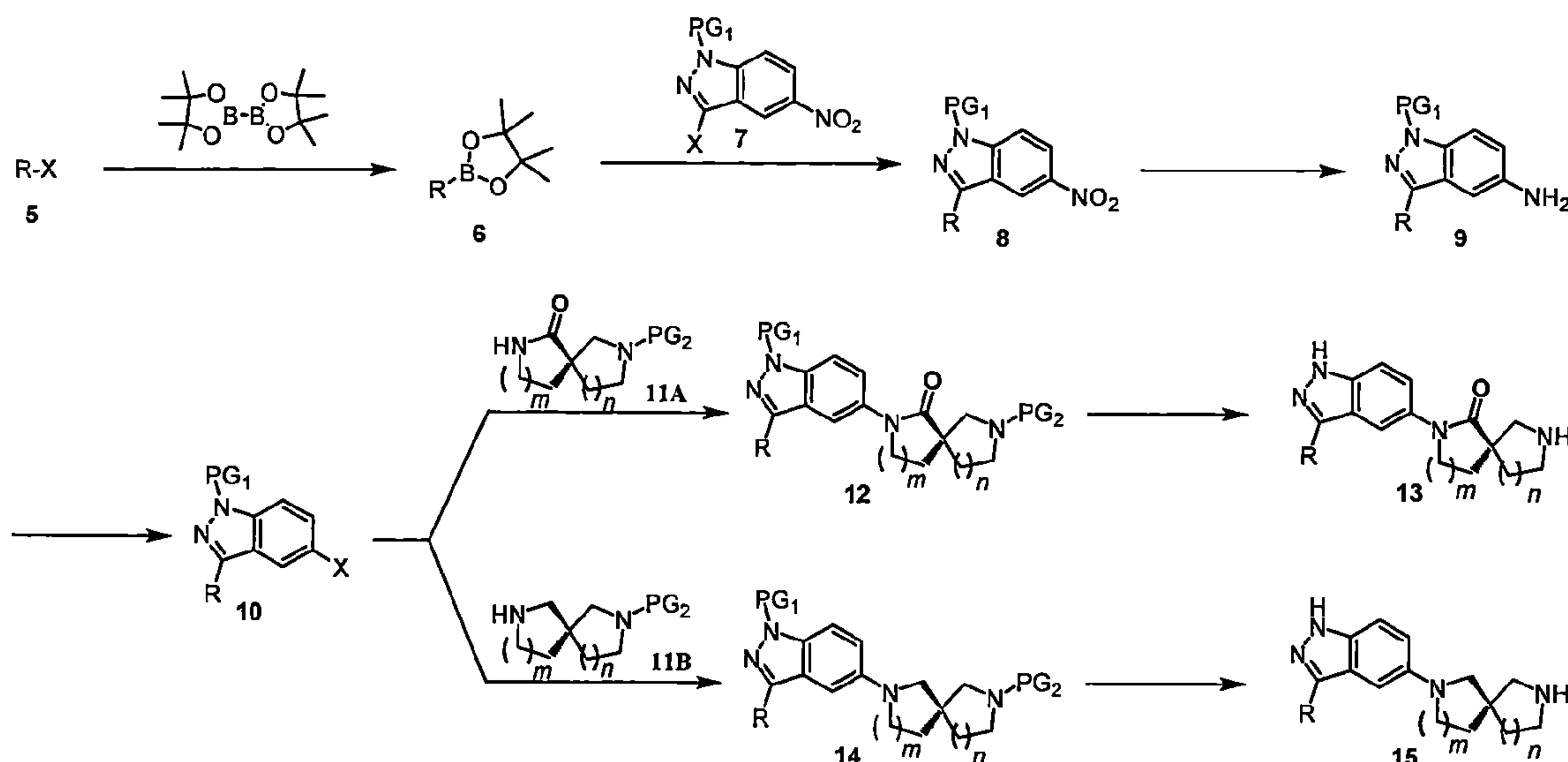
在一些實施例中，在結構**1**化合物與結構**2**化合物之間的反應之後 R^6 連接至 A^1 ，其中結構**2**化合物包括 LG^2 。在一些實施例中， A^1 可連接至視情況經取代之雜環基，諸如視情況經取代之1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。在一些實施例中，芳基或雜芳基環可藉由Pd介導之交叉偶合反應連接至 A^1 。適合之Pd介導之交叉偶合反應之實例為鈴木、布赫瓦爾德及/或烏爾曼交叉偶合反應。

流程2



流程2中提供獲得式(I)化合物之另一方法。結構**3**化合物及結構**4**化合物可於適合溶劑中與適合偶合劑偶合。適合偶合劑之非限制性清單包括：六氟磷酸1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶3-氧化物(HATU)、六氟磷酸 N,N,N',N' -四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)鎂、六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)- N,N,N',N' -四甲基鎂(HBTU)及熟習此項技術者已知之任何此類醯胺偶合劑。在一些實施例中，適合溶劑可為 N,N -二甲基甲醯胺。必要時，反應可在加熱下進行。

流程3

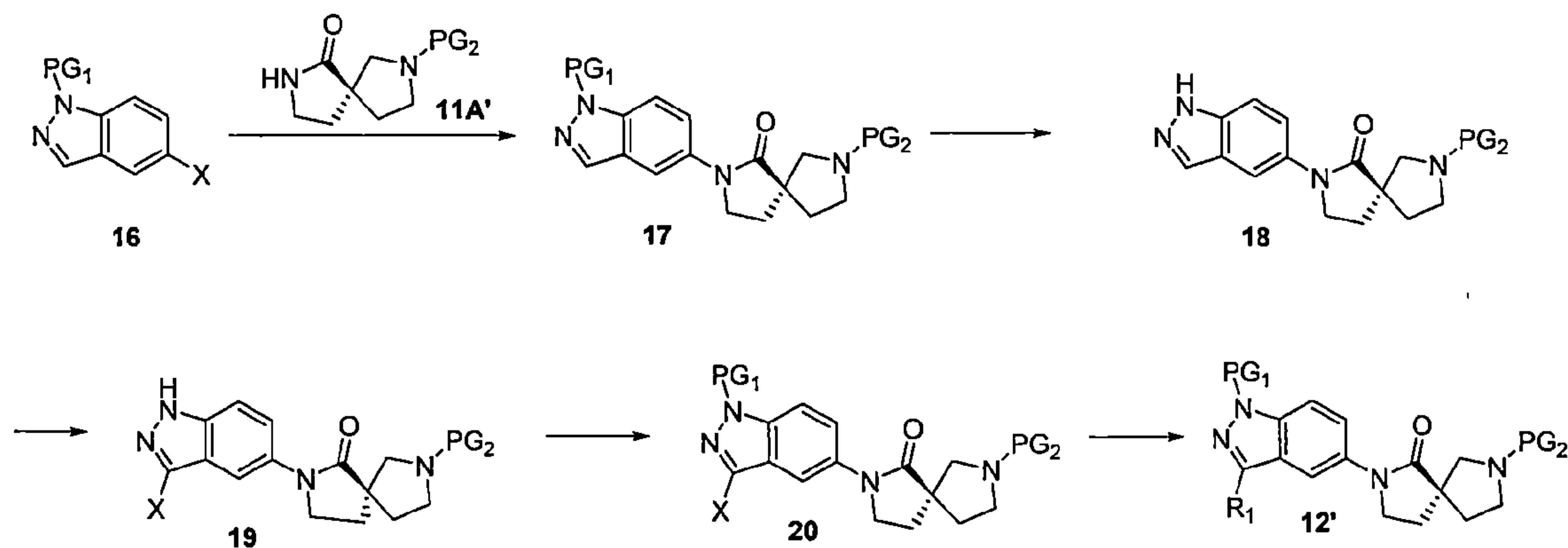


結構**13**及**15**之化合物可如流程3中所概述來製備。在一些實施例中，結構**5**之鹵化物化合物(其中X可為Br或I)在鈀催化劑及鹼存在下於適合溶劑中在視情況加熱下與硼試劑反應。硼試劑之適合實例為雙(頻哪醇根基)二硼，鈀催化劑之適合實例為[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)錯合物，且適合溶劑之實例為二氯甲烷。在一些實施例中，適合鹼可為乙酸鉀且適合溶劑可為1,4-二噁烷。在一些實施例中，結構**5**之鹵化物化合物、雙(頻哪醇根基)二硼、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)錯合物及二氯甲烷、乙酸鉀可於1,4-二噁烷中視情況在加熱下反應。在一些實施例中，結構**6**化合物及結構**7**化合物(PG=保護基，諸如三苯甲基)在鈴木交叉偶合條件下使用適合鈀催化劑及鹼於適合溶劑中反應以製備結構**8**化合物。適合鈀催化劑之實例為[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)錯合物，適合溶劑之實例為二氯甲烷，且適合鹼之實例為碳酸鉀。在一些實施例中，溶劑可為1,2-二甲氧基乙烷及水之混合物。必要時，反應可在視情況加熱下進行。在一些實施例中，結構**8**化合物可使用鈀催化劑於諸如甲醇、乙醇或甲醇及甲苯之混合物之適合溶劑中氫化。在一些實施例中，結構**9**之芳基胺化合物可使用山德邁耳反應轉換為結構**10**之芳基鹵化物，

其中X可為Br或I。在一些實施例中，結構**9**化合物可在溴化銅(I)催化劑存在下與亞硝酸鈉、氫溴酸反應以製備結構**10**之化合物，其中X為Br。在一些實施例中，結構**9**化合物可在碘化銅(I)存在下與亞硝酸鈉、鹽酸、碘化鈉反應以製備結構**10**化合物，其中X為I。在一些實施例中，結構**10**之化合物之芳基鹵化物(其中X為I)及結構**11A**之醯胺(PG₂=Boc或Cbz)可在烏爾曼偶合條件下偶合。在一些實施例中，結構**10**化合物及結構**11A**之醯胺(PG₂=Boc或Cbz)可在碘化銅(I)存在下於適合溶劑(例如二甲亞砜)中在適合鹼(諸如磷酸鉀)存在下最佳在加熱下反應。在一些實施例中，結構**10**化合物(X=Br或I)及結構**11A**之醯胺(PG₂=Boc或Cbz)可在布赫瓦爾德交叉偶合條件下使用適合鈀催化劑及適合溶劑在視情況加熱下反應以製備結構**12**化合物。在一些實施例中，當PG₁為三苯甲基且PG₂為Boc時，可於適合溶劑(諸如二氯甲烷)中用酸(諸如三氟乙酸)移除PG₁與PG₂保護基。在一些實施例中，當PG₂為Cbz時，可在氫化條件下於適合溶劑(例如甲醇)中藉由鈀/碳催化移除Cbz基團，之後在酸性條件下移除PG₁以製備結構**13**化合物。

在其他實施例中，結構**10**化合物及結構**11B**之胺可在布赫瓦爾德交叉偶合條件下使用適合鈀催化劑及適合溶劑在視情況加熱下反應以製備結構**14**化合物。在一些實施例中，可使用與製備結構**13**化合物類似之條件移除結構**14**化合物之保護基PG₁及PG₂。

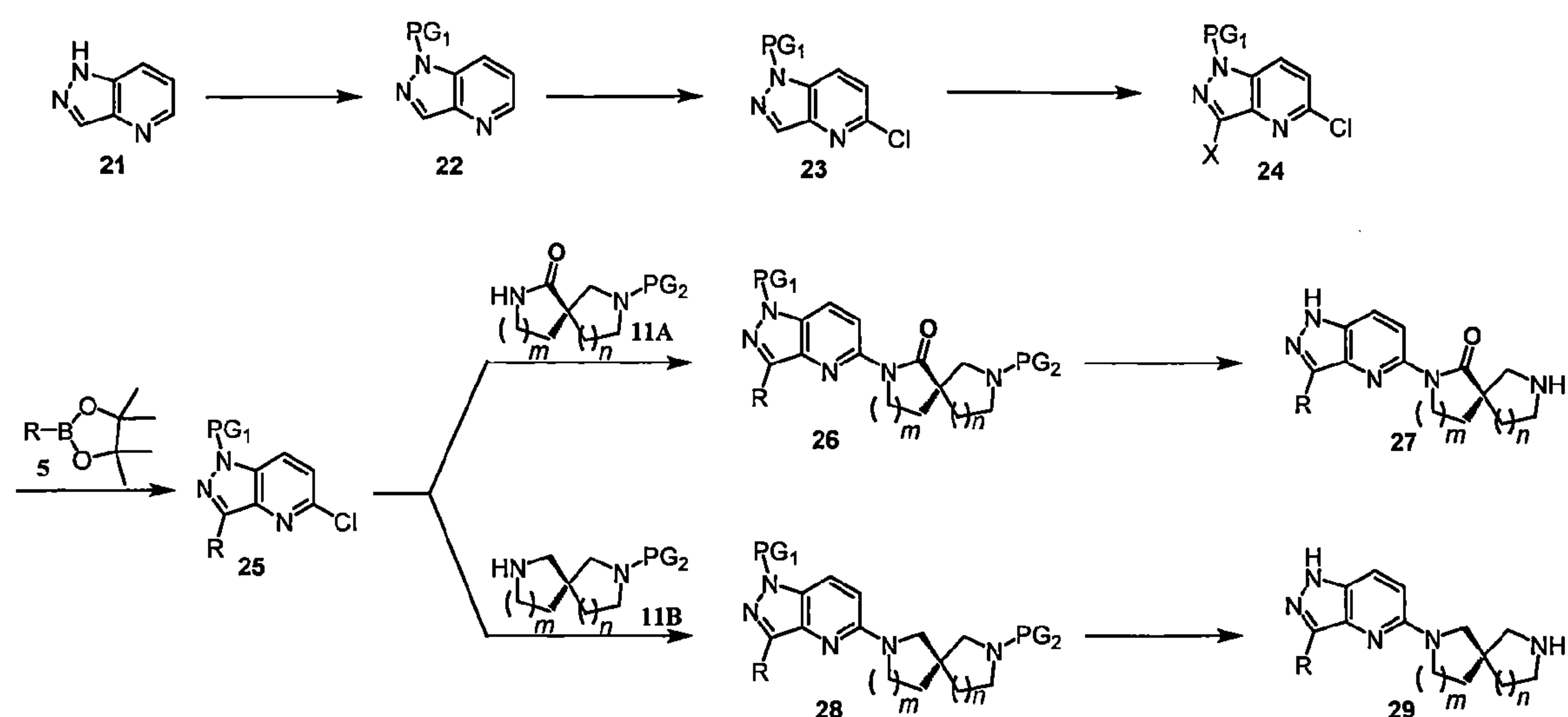
流程4



結構**12'**化合物可如流程4中所概述來製備。在一些實施例中，結構**16**化合物之芳基鹵化物(PG_1 =三苯甲基及 $X=I$)及結構**11A'**之醯胺(PG_2 =Boc或Cbz)可在烏爾曼偶合條件下偶合。在一些實施例中，結構**16**化合物及結構**11A'**之醯胺(PG_2 =Boc或Cbz)可在高溫(諸如 $100^{\circ}C$)下在適鹼(諸如磷酸鉀)存在下於適溶劑(例如二甲亞碲)中與催化碘化銅(I)反應。在一些實施例中，結構**16**化合物(其中 X 為Br)及結構**11A'**之醯胺可在布赫瓦爾德偶合條件下使用適鈀催化劑及適鹼於適溶劑中偶合。在一些實施例中，結構**17**化合物(其中 PG_1 =三苯甲基且 PG_2 =Cbz)可在酸性條件下選擇性脫除保護基。在一些實施例中，結構**17**化合物可在環境溫度下於適溶劑(諸如二氯甲烷)中用三氟乙酸脫除保護基以製備結構**18**化合物。

在一些實施例中，結構**18**化合物可與親電子鹵化物試劑反應以製備結構**19**化合物，其中 X 為Br或I。在一些實施例中，結構**18**化合物可在鹼(諸如氫氧化鉀)存在下於適溶劑(諸如 N,N -二甲基甲醯胺)中在視情況加熱下與碘反應。在一些實施例中，結構**18**化合物可在適鹼存在下於適溶劑(諸如二氯甲烷)中與NBS反應以製備結構**19**化合物。在一些實施例中，結構**19**化合物可在鹼(諸如碳酸鉀)存在下於適溶劑(諸如乙腈)中在視情況加熱與三苯甲基氯反應以製備結構**20**化合物。在一些實施例中，結構**20**化合物可在鈴木交叉偶合條件下與結構**6**之化合物之硼酸酯或酮酸反應以製備結構**12'**化合物。在一些實施例中，鈀催化劑可為[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物及作為鹼之碳酸鈉。在一些實施例中，溶劑可為1,2-二甲氧基乙烷及水之混合物，且可在視情況加熱下進行反應。

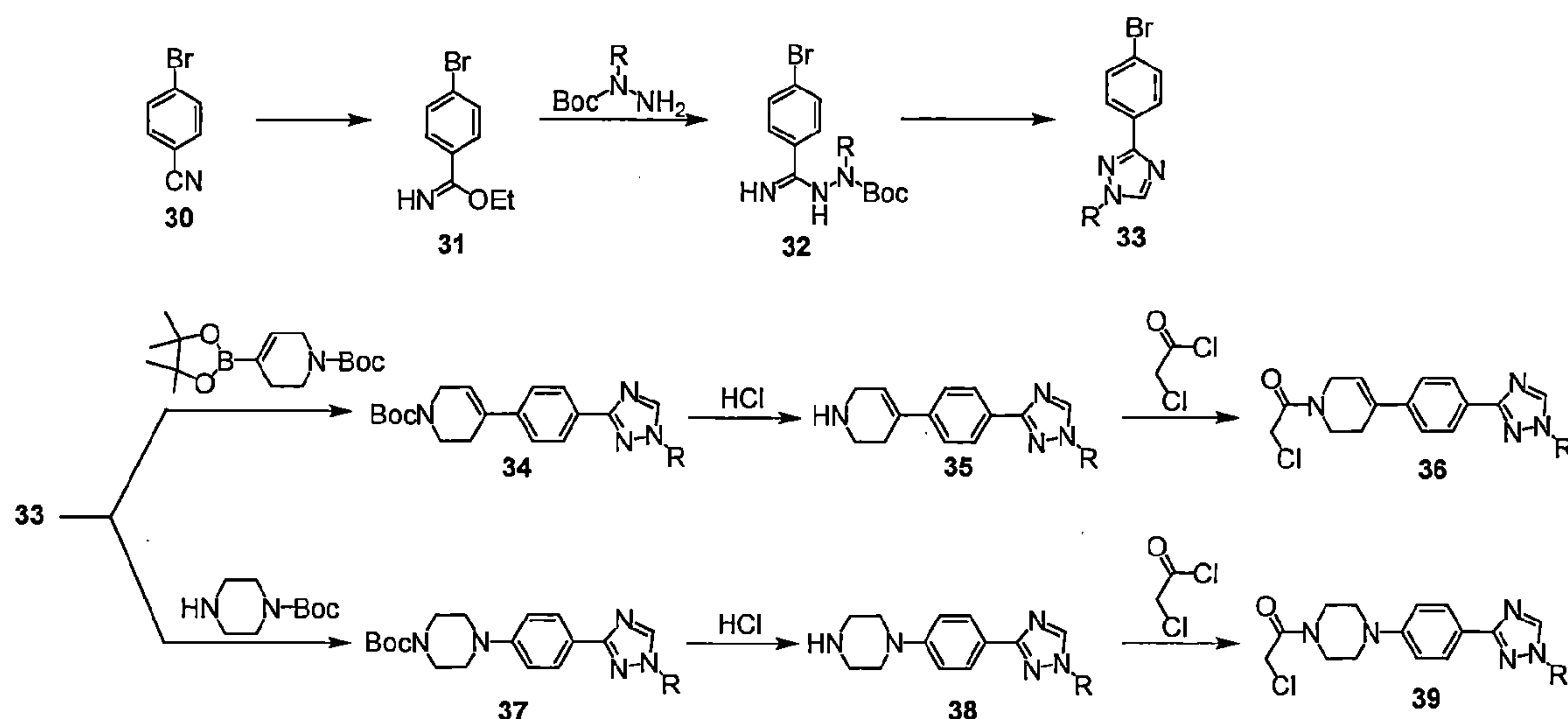
流程5



結構**27**及**29**之化合物可如流程5如所示來製備。結構**21**之化合物可經適合保護基(PG₁)保護。在一些實施例中，結構**21**化合物可在適合鹼(諸如碳酸鉀)存在下於適合溶劑(諸如乙腈)中在視情況加熱下與三苯甲基氯反應。在一些實施例中，結構**22**化合物可依序與mCPBA、POCl₃及PCl₅反應以製備結構**23**化合物。在一些實施例中，結構**23**化合物可與親電子鹵素試劑反應以製備結構**24**化合物，其中X為Br或I。在一些實施例中，結構**18**化合物可在氫氧化鉀存在下於適合溶劑中與碘反應以製備結構**24**化合物，其中X為I，或結構**23**化合物可於適合溶劑(諸如二氯甲烷)中在視情況加熱下與NBS反應以製備結構**24**化合物，其中X為Br。在一些實施例中，結構**5**化合物及結構**24**化合物可在鈴木交叉偶合條件下使用適合鈰催化劑及鹼於適合溶劑中反應以製備結構**25**化合物。適合鈰催化劑之實例為[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈰(II)錯合物，適合溶劑之實例為二氯甲烷，且適合鹼之實例為碳酸鉀。在一些實施例中，溶劑可為1,2-二甲氧基乙烷及水之混合物，且可在視情況加熱下進行反應。在一些實施例中，結構**25**化合物及結構**11A**或**11B**之化合物(PG₂=Boc或Cbz)可在布赫瓦爾德交叉偶合條件下使用適合鈰催化劑及適合溶劑在視情況加熱下反應以製備結構**26**或**28**之化合物。在一些實施例中，當PG₂為Boc時，可於

適合溶劑(諸如二氯甲烷)中用三氟乙酸移除Boc基團。在一些實施例中，當PG₂為Cbz時，可在氫化條件下藉由鈀/碳催化於適合溶劑(諸如甲醇)中移除Cbz基團，之後在酸性條件下移除PG₁，以製備結構**27**或**29**之化合物。

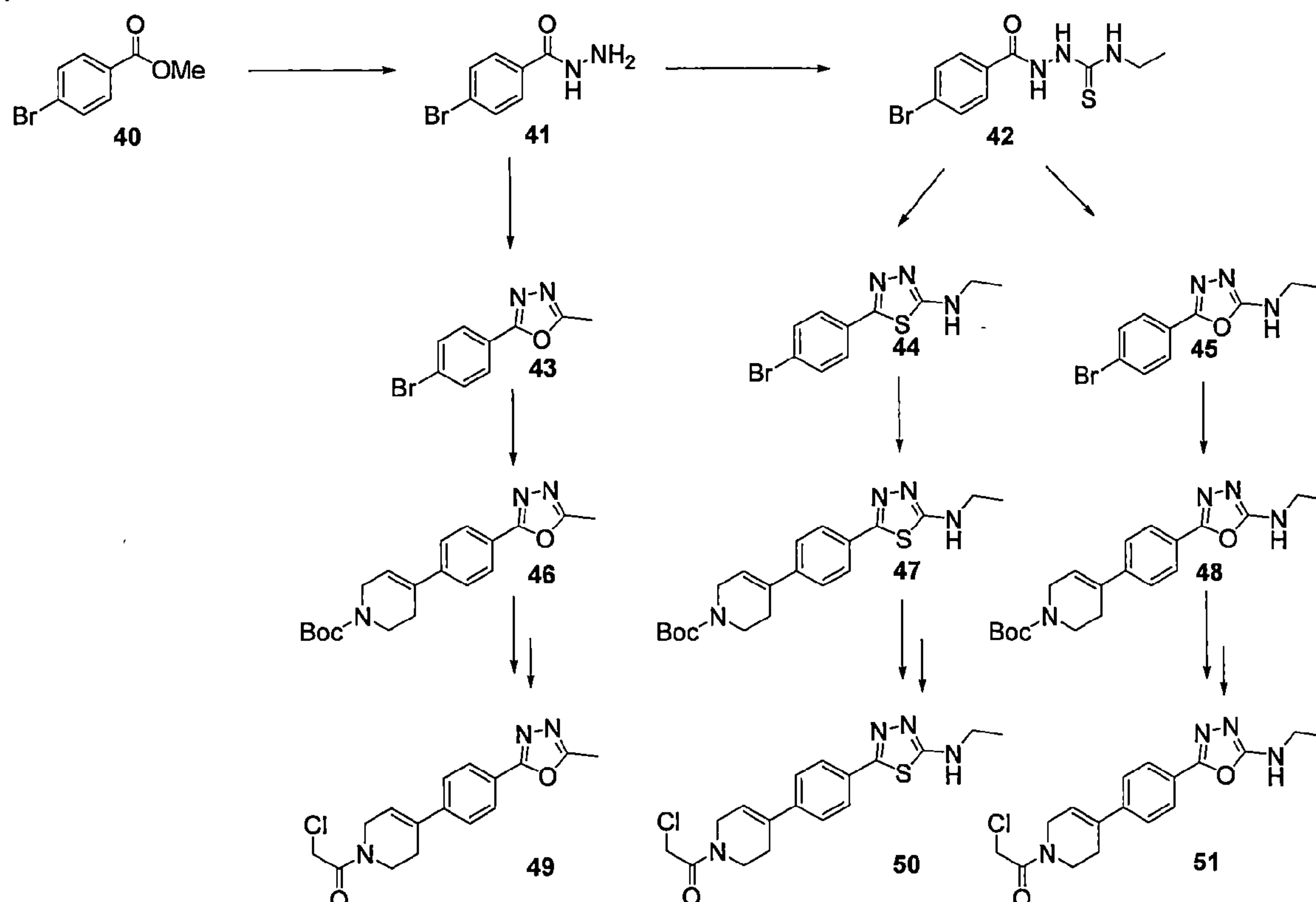
流程6



在一些實施例中，結構**36**及**39**之化合物如流程6中所概述來製備。在一些實施例中，結構**30**化合物可於醇(諸如乙醇)中與氯化氫氣體反應以製備結構**31**化合物。在一些實施例中，化合物**31**可於醇性溶劑(諸如甲醇)在鹼(諸如碳酸氫鈉)存在下中與經取代肼反應以製備結構**32**化合物。在一些實施例中，結構**32**化合物可在甲酸存在下環化以形成三唑環以製備結構**33**化合物。在一些實施例中，結構**33**化合物可在鈴木交叉偶合條件下使用適合鈀催化劑(例如鈀催化劑為[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)錯合物)及鹼(例如碳酸鉀)於適合溶劑(諸如二氯甲烷)中反應以製備結構**34**化合物。在一些實施例中，溶劑可為1,2-二甲氧基乙烷及水之混合物，且可在視情況加熱下進行反應。在一些實施例中，結構**33**化合物可在布赫瓦爾德交叉偶合條件下使用適合鈀催化劑及適合溶劑在視情況加熱下反應以製備結構**37**化合物。在一些實施例中，結構**34**或**37**之化合物可與酸(諸如鹽酸)於適合溶劑

(諸如1,4-二噁烷)中反應以製備結構**35**或**38**之化合物。在一些實施例中，結構**35**或**38**之化合物可在適合鹼(諸如三乙胺)存在下於適合溶劑(諸如二氯甲烷)中與氯乙醯氯或氯乙酸酐反應以製備結構**36**及**39**之化合物，其中R為烷基或視情況經取代之烷基、環烷基或視情況經取代之環烷基。

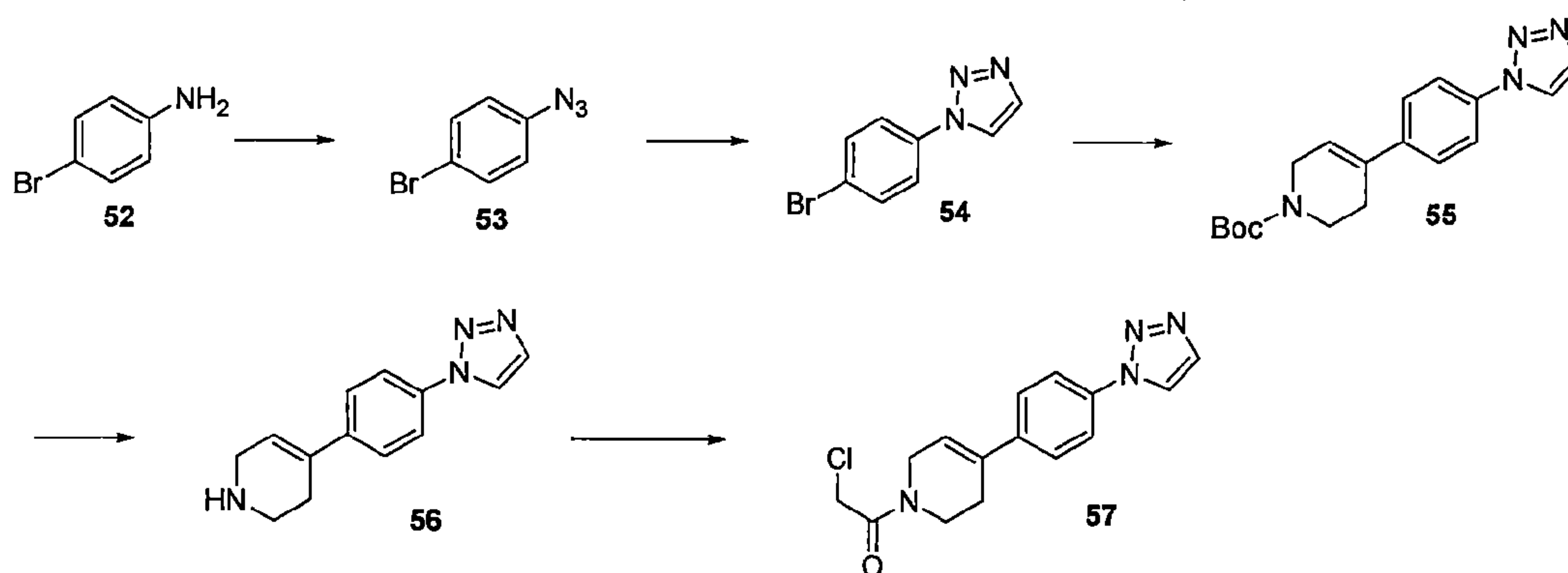
流程7



結構**49**、**50**及**51**之化合物可如流程7中所提供來製備。在一些實施例中，結構**40**之化合物可於適合溶劑(諸如甲醇)中在視情況加熱下與水合肼反應以製備結構**41**化合物。在一些實施例中，結構**41**化合物可於適合溶劑(諸如乙醇)中在視情況加熱下與1,1,1-三乙氧乙烷、氯化銨反應以製備結構**43**化合物。在其他實施例中，結構**41**化合物可在鹼(諸如三甲胺)存在下於適合溶劑(諸如四氫呋喃)中與異硫氰酸乙酯反應以製備結構**42**化合物。在一些實施例中，結構**42**化合物可在鹼(諸如三甲胺)存在下於適合溶劑中與甲苯磺醯氯反應以製備結構**44**化合物。或者，結構**42**化合物可於適合溶劑(諸如二甲亞砜)中在視情況

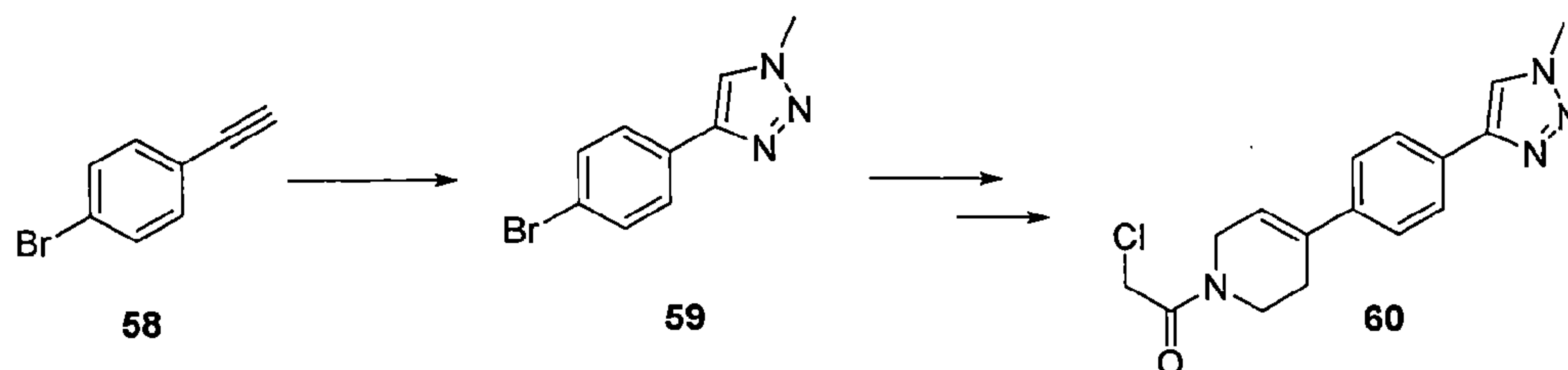
加熱下與EDC反應以製備結構**45**化合物。在一些實施例中，結構**43**、**44**及**45**之化合物可在鈴木交叉偶合條件下反應以製備結構**46**、**47**及**48**之化合物。在一些實施例中，結構**43**、**44**及**45**之化合物可在鈀催化劑([1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)錯合物)及二氯甲烷及鹼(諸如碳酸鉀)存在下於溶劑(諸如1,2-二甲氧基乙烷及水)之混合物中在視情況加熱下與硼酸酯(諸如4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(dioxaborolan)-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯)偶合。在一些實施例中，結構**46**、**47**及**48**之化合物可於溶劑(諸如1,4-二噁烷)中使用酸(諸如鹽酸)脫除保護基。在一些實施例中，結構**49**、**50**及**51**之化合物可使用與製備結構**36**及**39**之化合物類似之程序使用氯乙醯氯或氯乙酸酐在適合鹼(諸如三乙胺)存在下於適合溶劑(諸如二氯甲烷)中製備。

流程8



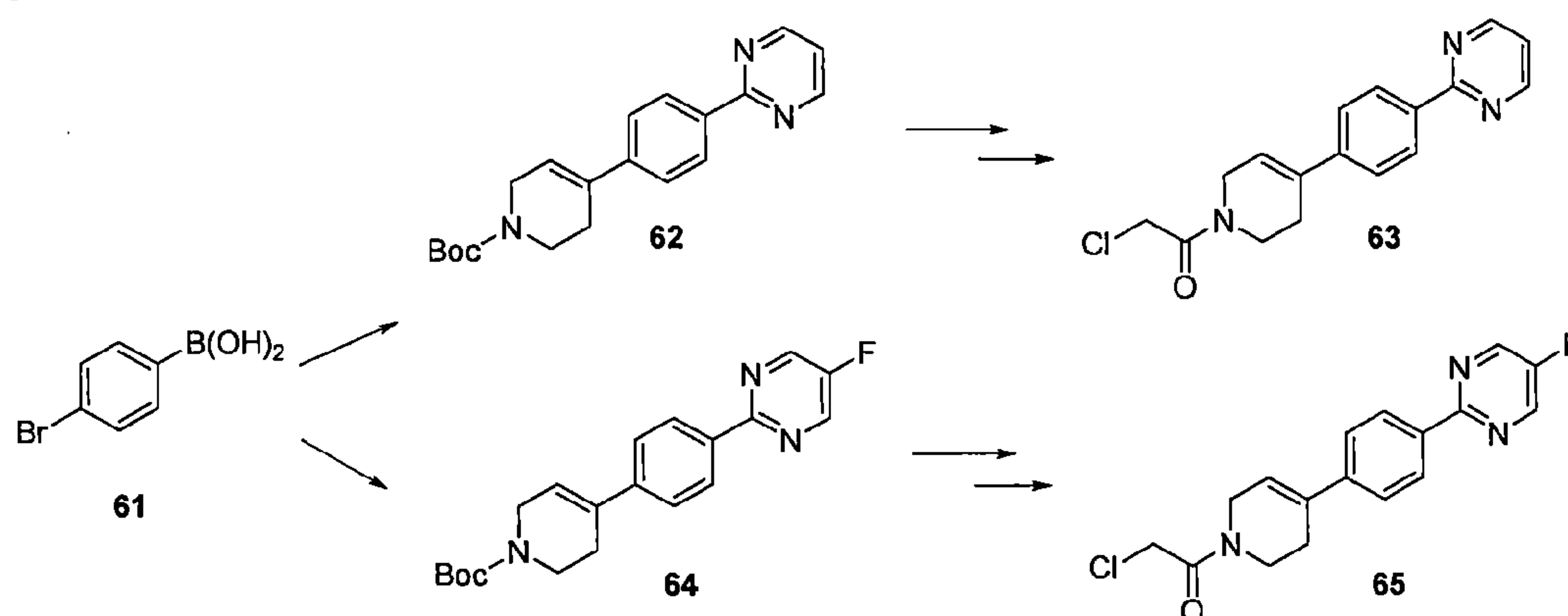
結構**57**化合物可如流程8中所示製備。在一些實施例中，結構**52**化合物可依序與亞硝酸鈉鹽酸鹽、疊氮化鈉反應以製備結構**53**化合物。在一些實施例中，結構**53**化合物可於適合溶劑(諸如第三丁醇及水之混合物)中在視情況加熱下與三甲基甲矽烷基乙炔、抗壞血酸鈉、硫酸銅(II)反應以製備結構**54**化合物。在一些實施例中，結構**54**化合物可如流程6中所概述使用與製備結構**36**及**39**之化合物類似之程序轉換為結構**57**化合物。

流程9



結構**60**化合物可如流程9中所概述來製備。在一些實施例中，結構**58**化合物可在碘化銅(I)存在下於水中在視情況加熱下與疊氮化鈉、抗壞血酸鈉、碘甲烷反應以製備結構**59**化合物。在一些實施例中，結構**59**化合物可如流程6中所概述使用與製備結構**36**及**39**之化合物類似之程序轉換為結構**60**化合物。

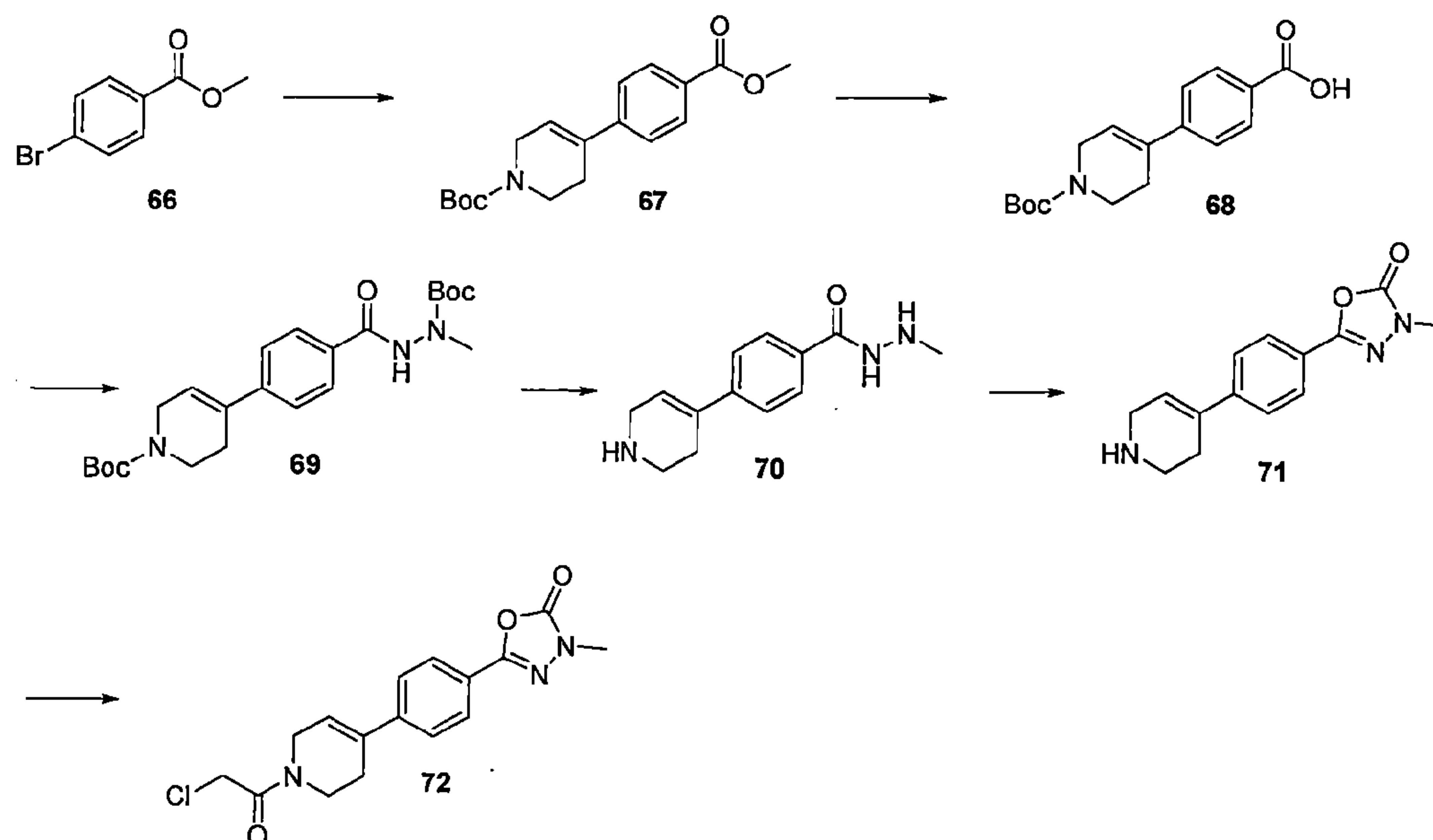
流程10



結構**63**及**65**之化合物可使用流程10中所概述之程序來製備。在一些實施例中，結構**61**化合物可在鈹催化劑([1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)錯合物)及二氯甲烷及鹼(諸如碳酸鉀)存在下於溶劑(諸如1,2-二甲氧基乙烷及水)之混合物中在視情況加熱下與2-溴嘧啶及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯偶合以製備結構**62**化合物。在一些實施例中，結構**62**之化合物可於溶劑(諸如1,4-二噁烷)中使用酸(諸如鹽酸)脫除保護基。在一些實施例中，脫除保護基之結構**62**化合物可使用與製備結構**36**及**39**之化合物類似之方法使用氯乙醯氯或氯乙酸酐在適合鹼(諸如三乙胺)存在下於適合溶劑(諸如二氯甲烷)中轉換為結構**63**化合物。在一些實施

例中，結構**65**化合物可使用與製備結構**63**化合物類似之方法來製備。

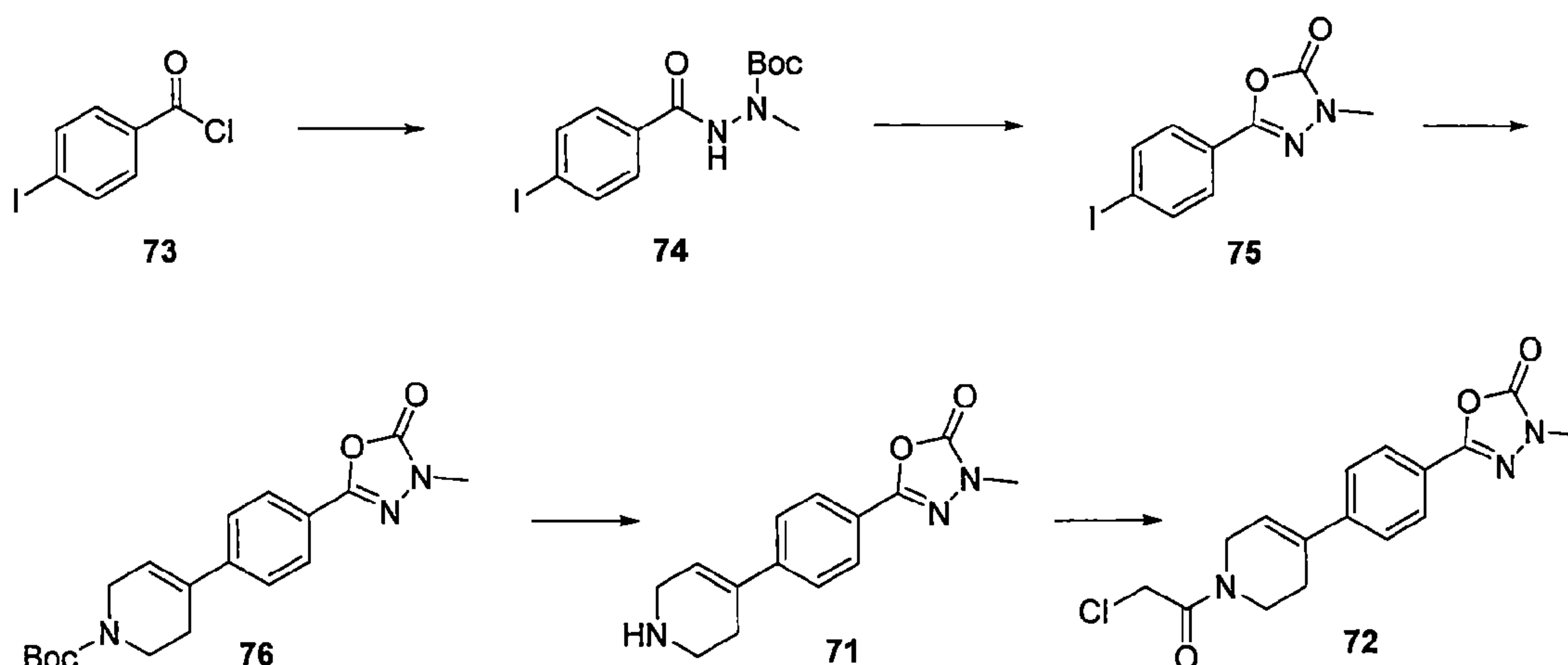
流程11



結構**72**化合物可如流程11中所概述來製備。在一些實施例中，結構**67**化合物可使用鈴木交叉偶合條件製備。在一些實施例中，結構**66**化合物可在鈀催化劑(諸如雙三苯基膦鈀(II)二氯化物)及鹼(諸如碳酸鈉)存在下於溶劑(諸如1,2-二甲氧基乙烷及水)之混合物中在視情況加熱下與4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯偶合以製備結構**67**化合物。在一些實施例中，結構**67**之化合物可於適合溶劑(諸如四氫呋喃及水)中與氫氧化鋰反應以製備結構**68**化合物。在一些實施例中，結構**68**化合物可於適合溶劑(諸如*N,N*-二甲基甲醯胺)中在視情況加熱下依序與1,1'-羰基二咪唑、1-甲基胍-1-甲酸第三丁酯反應以製備結構**69**化合物。在一些實施例中，結構**69**化合物可於適合溶劑(諸如1,4-二噁烷)中與鹽酸反應。在一些實施例中，結構**70**化合物可於適合溶劑(諸如二氯甲烷)中用適合試劑(諸如雙(三氯甲基)碳酸酯)及鹼(諸如三甲胺)處理以製備結構**71**化合物。

在一些實施例中，化合物**71**可如流程6中所概述使用與製備結構**36**及**39**之化合物類似之方法轉換為結構**72**化合物。

流程12



或者，結構**71**及**72**之化合物可如流程12中所概述來製備。在一些實施例中，結構**73**化合物可於適合溶劑(諸如四氫呋喃)中且在適合鹼(諸如三乙胺)存在下與1-甲基胍-1-甲酸第三丁酯反應以製備結構**74**化合物。在一些實施例中，結構**74**化合物可於適合溶劑(諸如二氯甲烷)中在適合鹼(諸如三乙胺)存在下與適合試劑(諸如4-硝基苯基氯甲酸酯)反應以製備結構**75**化合物。在一些實施例中，結構**75**化合物可使用鈴木交叉偶合條件來製備。在一些實施例中，結構**75**化合物可在鈀催化劑(諸如雙三苯基膦鈀(II)二氯化物)及鹼(諸如碳酸鈉)存在下於溶劑(諸如1,2-二甲氧基乙烷及水)之混合物中在視情況加熱下與4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯偶合以製備結構**76**化合物。在一些實施例中，結構**76**化合物可如流程6中所概述轉換為結構**72**化合物。在整個說明書中，熟習此領域者會選擇基團及其取代基以得到穩定部分及/或化合物。

醫藥組合物

本文所述之一些實施例係關於一種醫藥組合物，其可包括有效量之一或多種本文所述之化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接

受之鹽)及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。

術語「醫藥組合物」係指一或多種本文所揭示化合物與其他化學組分(諸如稀釋劑或載劑)之混合物。醫藥組合物有利於將化合物投與生物體。醫藥組合物亦可藉由使化合物與無機或有機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸及水楊酸)反應而獲得。醫藥組合物通常將配合特定預期投與途徑。

術語「生理學上可接受」定義既不消除化合物之生物活性及性質，亦不對預期接受組合物傳遞之動物造成顯著傷害或損傷的載劑、稀釋劑或賦形劑。

如本文中所用，「載劑」係指促進化合物併入細胞或組織中之化合物。舉例而言(但不限於)，二甲亞砜(DMSO)為促進個體之細胞或組織吸收多種有機化合物之常用載劑。

如本文所用，「稀釋劑」係指醫藥組合物中之缺乏明顯的藥理學活性但可能係醫藥學上所必需或合乎需要的成分。舉例而言，可使用稀釋劑讓體積太小而無法進行製造及/或投藥之原料藥的體積增加。其亦可為用於溶解藥物的液體以供經注射、攝入或吸入投藥。此項技術中之常見稀釋劑形式為緩衝水溶液，諸如(但不限於)模擬人類血液之pH及等張性之磷酸鹽緩衝生理鹽水。

如本文所用，「賦形劑」係指添加至醫藥組合物以向組合物非限制性地提供體積、稠度、穩定性、黏合能力、潤滑、崩解能力等之惰性物質。「稀釋劑」為一種賦形劑類型。

本文所述之醫藥組合物可本身或以其與其他活性成分(如於組合療法中)或載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合混合之醫藥組合物形式向人類患者投與。適當調配物視所選投與途徑而定。調配及投與本文所述化合物之技術已為熟習此項技術者所知。

本文所揭示之醫藥組合物可以本身已知之方式，例如藉助於習

知混合、溶解、粒化、製糖衣藥丸、水磨、乳化、囊封、包覆或製錠方法製造。另外，活性成分以有效達成其預期目的之量包含在內。本文所揭示之醫藥組合中所用之許多化合物可以與醫藥學上相容之相對離子形成之鹽形式提供。

此項技術中存在多種投與化合物之技術，包括(但不限於)經口、直腸、經肺、局部、氣溶膠、注射及非經腸遞送，包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射、鞘內、直接室內、腹膜內、鼻內及眼內注射。

亦可以局部而非全身性方式投與化合物，例如經由將化合物直接注射或植入受侵襲區域中，通常以藥物儲槽或緩釋調配物形式注射或植入。此外，吾人可於標靶藥物傳遞系統中(例如於塗佈有組織特異性抗體之脂質體中)投與化合物。脂質體將靶向器官且由器官選擇性吸收。舉例而言，鼻內或經肺傳遞來靶向呼吸道感染可為合乎需要的。

如本文所述，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可藉由多種方法投與。在本文所描述之一些方法中，投與可藉由注射、輸注及/或靜脈內投與經1分鐘、5分鐘、10分鐘、30分鐘、1小時、2小時、6小時、12小時、24小時或更長或任何中間時間之過程實現。本文所述之其他方法可包括經口、靜脈內及/或腹膜內投與有需要之個體，例如投與個體以響應於ERK抑制劑治療本文所述之癌症。

必要時，組合物可於可含有一或多個單位劑型(含有活性成分)之包裝或分配器裝置中呈遞。包裝可例如包含金屬或塑膠箔，諸如泡殼包裝。包裝或分配器裝置可附有投與用說明書。包裝或分配器亦可附有與容器關聯之注意事項，其呈管制醫藥品之製造、使用或銷售之政府機構指定的形式，該注意事項反映該機構批准該藥物形式用於人類或獸醫投與。該等注意事項例如可為經美國食品藥物管理局(U.S.

Food and Drug Administration)對於處方藥物批准之標籤或經批准之產品插入物。亦可製備可包括在相容醫藥載劑中所調配之本文所述化合物的組合物，置於適當容器中，且針對指定病狀之療法加以標記。

使用方法

本文所述之一些實施例係關於改善及/或治療本文所述癌症之方法，其可包括向患有本文所述癌症之個體投與有效量之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物。本文描述之其他實施例係關於有效量之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物在製造用於改善及/或治療本文所述癌症之藥劑中之用途。本文所述之其他實施例係關於改善及/或治療本文所述癌症之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物之有效量。

本文所述之一些實施例係關於一種抑制惡性生長或腫瘤複製之方法，其可包括使該生長或腫瘤與有效量之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物接觸，其中惡性生長或腫瘤歸因於本文所述之癌症。本文描述之其他實施例係關於有效量之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物在製造用於抑制惡性生長或腫瘤複製之藥劑中之用途，其中惡性生長或腫瘤歸因於本文所述之癌症。本文描述之其他實施例係關於抑制惡性生長或腫瘤複製之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學

上可接受之鹽)之醫藥組合物之有效量，其中惡性生長或腫瘤歸因於本文所述之癌症。

本文所述之一些實施例係關於改善或治療本文所述癌症之方法，其可包括使患有本文所述癌症之個體之惡性生長或腫瘤與有效量之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物接觸。本文描述之其他實施例係關於有效量之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物在製造用於改善或治療癌症之藥劑中之用途，其可包括接觸惡性生長或腫瘤，其中惡性生長或腫瘤歸因於本文所述之癌症。本文描述之其他實施例係關於改善或治療癌症之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物之有效量，其可包括接觸惡性生長或腫瘤，其中惡性生長或腫瘤歸因於本文所述之癌症。

本文所述之一些實施例係關於抑制ERK1及/或ERK2之活性之方法，其可包括向包括來自本文所述癌症之癌細胞之樣品提供有效量之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物。本文描述之其他實施例係關於有效量之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物在製造用於抑制ERK1及/或ERK2之活性之藥劑中之用途。本文所述之其他實施例係關於抑制ERK1及/或ERK2之活性之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物之有效量。

本文所述之一些實施例係關於一種改善或治療本文所述癌症之方法，其可包括使用有效量之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物抑制ERK1及/或ERK2之活性。本文描述之其他實施例係關於製造用於藉由抑制ERK1及/或ERK2之活性而改善或治療本文所述癌症之藥劑的本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物之有效量。本文描述之其他實施例係關於用於藉由抑制ERK1及/或ERK2之活性而改善或治療本文所述癌症之本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括本文所述化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物之有效量。

適合癌症之實例包括(但不限於)：肺癌(例如肺腺癌及非小細胞肺癌，參見Adjei, A.A., 「The role of mitogen-activated ERK-kinase inhibitors in lung cancer therapy」 Clin. Lung. Cancer (2005) 7(3):221-223及Roberts等人，「Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer」 Oncogene (2007) 26(22):3291-3310)、胰臟癌(例如胰臟癌瘤，諸如外分泌胰臟癌瘤，參見 Hayes 等人，「Long-Term ERK Inhibition in KRAS-Mutant Pancreatic Cancer Is Associated with MYC Degradation and Senescence-like Growth Suppression」 Cancer Cell (2016) 29(1):75-89及Morris等人，「Discovery of a novel ERK inhibitor with activity in models of acquired resistance to BRAF and MEK inhibitors」 Cancer Discov (2013) 3(7):742-750)、結腸癌(例如結腸直腸癌，諸如結腸腺癌及結腸腺瘤，參見Fang等人，「The MAPK signalling pathways and colorectal cancer」 Lancet Oncol (2005) 6(5):322-327)、骨髓白血病(例如骨髓性

白血病(AML)、CML及CMML，參見Steelman等人，「Roles of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in leukemia therapy」 *Leukemia* (2011) 25(7):1080-1094)、甲狀腺癌、骨髓發育不良症候群(MDS)、膀胱癌(參見Noguchi等人，「Replacement treatment with microRNA-143 and -145 induces synergistic inhibition of the growth of human bladder cancer cells by regulating PI3K/Akt and MAPK signaling pathways」 *Cancer Lett* (2013) 328(2):353-361)、表皮癌(參見Khavari等人，「Ras/Erk MAPK signaling in epidermal homeostasis and neoplasia」 *Cell Cycle* (2007) 6(23):2928-2931)、黑素瘤(參見Morris等人，「Discovery of a novel ERK inhibitor with activity in models of acquired resistance to BRAF and MEK inhibitors」 *Cancer Discov* (2013) 3(7):742-750)、乳癌(參見Maiello等人，「EGFR and MEK Blockade in Triple Negative Breast Cancer Cells」 *J Cell Biochem* (2015) 116(12):2778-2785)、前列腺癌(參見Rodriguez-Berriguete等人，「Relationship between IL-6/ERK and NF- κ B: a study in normal and pathological human prostate gland」 *Eur Cytokine Netw* (2010) 21(4):251-250)、頭頸癌(例如頭頸之鱗狀細胞癌，參見Jimenez等人，「Mechanisms of Invasion in Head and Neck Cancer」 *Arch Pathol Lab Med* (2015) 139(11):1334-1348)、卵巢癌(參見Sheppard等人，「Synergistic inhibition of ovarian cancer cell growth by combining selective PI3K/mTOR and RAS/ERK pathway inhibitors」 *Eur J Cancer* (2013) 49(18):3936-3944)、腦癌(例如神經膠質瘤，諸如多形性神經膠母細胞瘤，參見Chen等人，「Glioma cell proliferation controlled by ERK activity-dependent surface expression of PDGFRA」 *PLoS One* (2014) 9(1):e87281)、間葉細胞源癌(例如纖維肉瘤及橫紋肌肉瘤，參見Buonata等人，「ERK1/2 blockade prevents epithelial-mesenchymal

transition in lung cancer cells and promotes their sensitivity to EGFR inhibition」 *Cancer Res* (2014) 74(1):309-319)、肉瘤(參見Serrano等人, 「RAS/MAPK pathway hyperactivation determines poor prognosis in undifferentiated pleomorphic sarcomas」 *Cancer* (2016) 122(1):99-107)、畸胎瘤(參見Chambers等人, 「Self-renewal of teratocarcinoma and embryonic stem cells」 *Oncogene* (2004) 23(43):7150-7160)、神經母細胞瘤(參見Vieira等人, 「LGR5 regulates pro-survival MEK/ERK and proliferative Wnt/ β -catenin signalling in neuroblastoma」 *Oncotarget* (2015) 6(37):40053-40067)、腎臟癌(參見Chen等人, 「Expression and prognostic role of MEKK3 and pERK in patients with renal clear cell carcinoma」 *Asian Pac J Cancer Prev* (2015) 16(6):2495-2499)、肝癌(參見Huang等人, 「Apelin-13 induces autophagy in hepatoma HepG2 cells through ERK1/2 signaling pathway-dependent upregulation of Beclin1」 *Oncol Lett* (2016) 11(2):1051-1056)、非霍奇金氏淋巴瘤(參見Carlo-Stella等人, 「Sorafenib inhibits lymphoma xenografts by targeting MAPK/ERK and AKT pathways in tumor and vascular cells」 *PLoS One* (2013) 8(4):e61603)、多發性骨髓瘤(參見Jin等人, 「USO1 promotes tumor progression via activating Erk pathway in multiple myeloma cells」 *Biomed Pharmacother* (2016) 78:264-271)、未分化甲狀腺癌(參見Milosevic等人, 「Targeting RAS-MAPK-ERK and PI3K-AKT-mTOR signal transduction pathways to chemosensitize anaplastic thyroid carcinoma」 *Transl Res* (2014) 164(5):411-423)及神經纖維瘤(NF-1)(參見Wang等人, 「ERK inhibition rescues defects in fate specification of Nf1-deficient neural progenitors and brain abnormalities」 *Cell* (2012) 150(4):816-830)。

可使用之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可為段落A-B中所

述實施例中之任一者。

如本文所用，「個體」係指為治療、觀測或實驗之目標之動物。「動物」包括冷血及溫血脊椎動物及無脊椎動物，諸如魚、甲殼類動物、爬行動物及尤其哺乳動物。「哺乳動物」包括(但不限於)小鼠、大鼠、家兔、天竺鼠、犬、貓、綿羊、山羊、牛、馬、靈長類動物(諸如猴、黑猩猩及猿，及尤其人類)。在一些實施例中，個體可為人類。在一些實施例中，個體可為兒童及/或嬰兒，例如患有發熱之兒童或嬰兒。在其他實施例中，個體可為成人。

如本文所用，術語「治療(treat/treating/treatment/therapeutic/therapy)」不一定意謂完全治癒或消除疾病或病狀。疾病或病狀之任何不合需要之徵象或症狀在任何程度上之任何減輕均可視為治療(treatment及/或therapy)。此外，治療可包括可能使個體之整體幸福感或外表變差之作用，及可能積極地影響疾病之一或多個症狀或態樣同時影響疾病之其他態樣或影響可能視為不合需要之不相關系統的作用。

術語「治療有效量」及「有效量」用以表示活性化合物或醫藥劑引發指定生物或醫藥反應之量。舉例而言，化合物之治療有效量可為用於治療、緩解或改善疾病之一或多種症狀或病狀或延長所治療個體之存活期所需之量。此反應可以在組織、系統、動物或人類中進行且包括緩解進行治療之疾病的病徵或症狀。鑒於本文提供之揭示內容，有效量之確定完全在熟習此項技術者能力範圍內。

舉例而言，化合物或輻射之有效量為產生以下情況之量：(a)減輕、緩解或消散除由癌症所導致之一或多種症狀，(b)減小腫瘤尺寸，(c)消除腫瘤，及/或(d)腫瘤之長期疾病穩定(生長遏制)。在肺癌(諸如非小細胞肺癌)之治療中，治療有效量為緩解或消除咳嗽、呼氣短促及/或疼痛之量。作為另一實例，ERK抑制劑之有效量或治療有效量為導致ERK(ERK1及/或ERK2)活性及/或磷酸化降低之量。ERK活

性降低為熟習此項技術者所已知且可藉由對藥效動力學標記物，諸如磷酸化RSKI,2及磷酸化ERKI,2及/或基因表現圖譜(mRNA)之分析確定。

本文中所揭示之化合物作為一劑量所需之治療有效量將視投與途徑、所治療動物(包括人類)類型及考慮中之特定動物之身體特徵而定。劑量可適合於達成所要效應，但將視諸如以下之因素而定：體重、膳食、共同作用藥物及熟習醫學技術者認可之其他因素。

熟習此項技術者已知確定治療癌症之方法的效用之多種指示劑。適合指示劑的實例包括(但不限於)降低、緩解或消散一或多種由癌症所導致之症狀、減小腫瘤尺寸、消除腫瘤及/或腫瘤之長期疾病穩定化(生長遏制)。

如熟習此項技術者顯而易知，欲投與之有用活體內劑量及特定投與模式將視年齡、體重、病痛之嚴重程度、所治療哺乳動物物種、所用特定化合物及採用此等化合物之特定用途而不同。有效劑量(亦即達成所要結果所需之劑量)之測定可由熟習此項技術者使用常規方法(例如人類臨床試驗及活體外研究)而實現。

劑量可廣泛範圍變化，視所需效應及治療適應症而定。或者，如熟習此項技術者所理解，劑量可以患者之表面積為基礎及計算。儘管確切劑量將基於藥物確定，但在大多數情況下，可作出關於劑量之一些通則。用於成年人類患者之每日給藥方案可為例如0.01 mg與3000 mg各活性成分之間、較佳1 mg與700 mg之間、例如5至200 mg的經口劑量。劑量可按個體所需而為單一劑量或在一或多天過程中給予一系列兩個或兩個以上劑量。在一些實施例中，化合物投與連續治療之時段，例如一週或超過一週，或數月或數年。

在已針對至少一些病狀確定化合物之人類劑量之情形下，可使用該等相同劑量或所確定人類劑量之約0.1%與500%之間、更佳約

25%與250%之間的劑量。當未確定人類劑量時，如新開發醫藥組合物之情況，適合人類劑量可自動物之毒性研究及功效研究合格之活體外或活體內研究衍生之ED₅₀或ID₅₀值或其他適當值推斷。

在投與醫藥學上可接受之鹽之情況下，劑量可以游離鹼計算。如熟習此項技術者理解，在某些情形下，可能需要以超過或甚至遠超過上文所述較佳劑量範圍之量投與本文中所揭示之化合物以有效且侵襲性治療特別侵襲性疾病或感染。

劑量及時間間隔可經個別地調節以提供足以維持調節作用或最少有效濃度(MEC)之活性部分之血漿水準。MEC將因各化合物而異，但可依據活體外資料估算。達成MEC所需之劑量將視個體特徵及投藥途徑而定。然而，可使用HPLC分析或生物分析來測定血漿濃度。劑量時間間隔亦可使用MEC值來測定。組合物應使用維持血漿水準高於MEC持續時間的10-90%、較佳30-90%之間且最佳50-90%之間之方案投與。在局部投與或選擇性吸收之情況下，藥物之局部有效濃度可能與血漿濃度無關。

應注意，主治醫師會瞭解如何且何時因毒性或器官功能障礙而終止、中斷或調整投藥。相反，主治醫師亦知曉若臨床反應不充足(排除毒性)，則將治療調節至較高水準。管理所關注病症時的投藥劑量之量值將隨所治療病狀之嚴重程度及投藥途徑而變。病狀之嚴重程度可例如部分地依據標準預後評價方法來評價。另外，劑量及可能的給藥頻率亦將根據個別患者之年齡、體重及反應而變化。可在獸醫學中使用與上文所述之程式類似之程式。

本文所揭示之化合物的功效及毒性可使用已知方法來評價。舉例而言，特定化合物或共用某些化學部分之一小類化合物之毒物學可藉由測定對細胞株(諸如哺乳動物且較佳人類細胞株)之活體外毒性來確定。此類研究之結果通常可預測動物(諸如哺乳動物，或更特定言

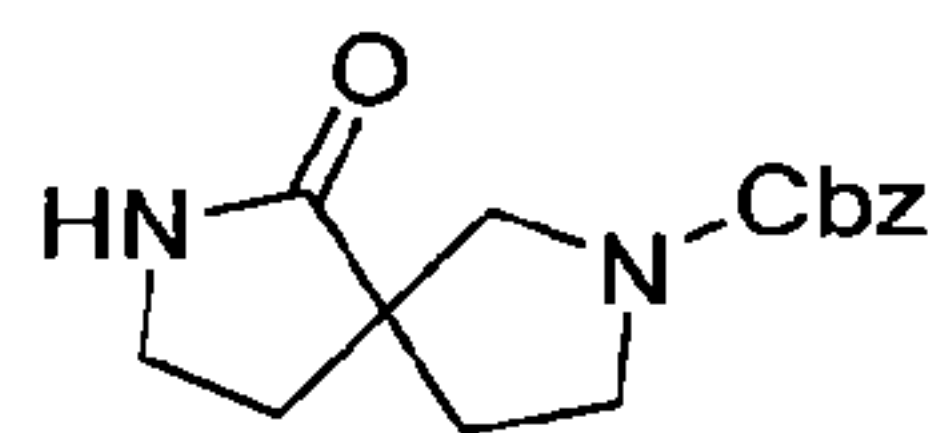
之，人類)中之毒性。或者，動物模型(諸如小鼠、大鼠、家兔或猴)中之特定化合物之毒性可使用已知方法來測定。特定化合物之功效可使用數種公認方法(諸如活體外方法、動物模型或人類臨床試驗)來確定。當選擇模型來測定功效時，熟習此項技術者可由目前先進技術指導來選擇適當模型、劑量、投藥途徑及/或方案。

實例

其他實施例進一步詳細揭示於以下實例中，該等實例意欲以任何方式限制申請專利範圍之範疇。

中間物1

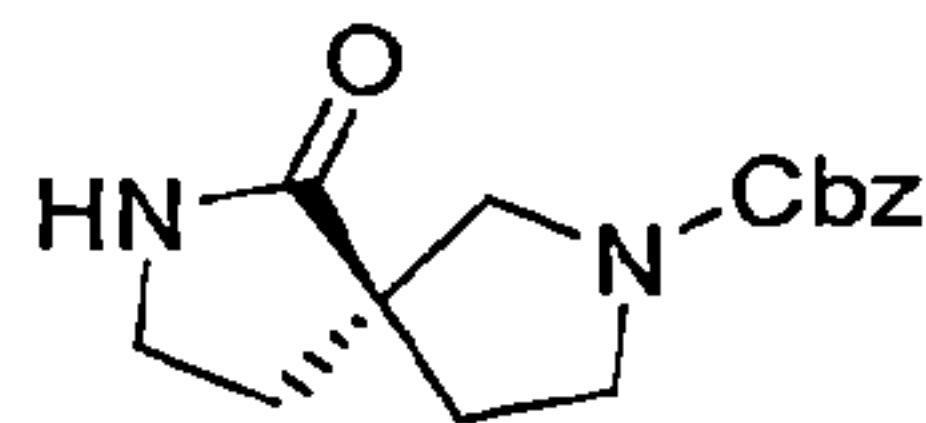
6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯



向2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(4.5 g, 25.48 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)及水(50 mL)之混合物中之攪拌溶液中依序添加碳酸氫鈉(4.28 g, 50.96 mmol)、氯甲酸苯甲酯(5.46 mL, 38.22 mmol)且在室溫(rt)下攪拌16 h。將混合物傾入水(50 mL)中，且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用水(2×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠(100-200目，2-3%甲醇於二氯甲烷中)純化，得到呈灰白色固體狀之6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(4.5 g, 16.42 mmol, 65%)。LCMS: 275.3 [M+H]⁺。

中間物1A

(R)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯

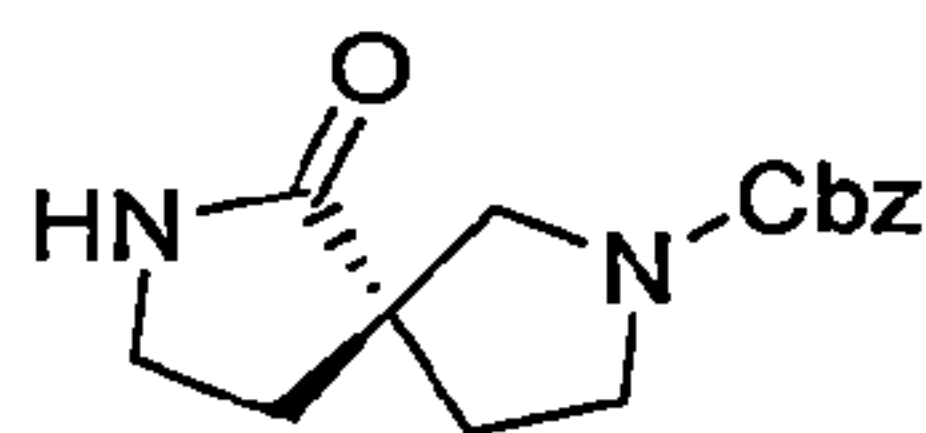


外消旋6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(中間物1)(2.89 g)經受對掌性SFC分離(Chiralpak AD-H (250×4.6) mm, 5u, 100%甲醇)，得到99.8%對映異構過量之第一溶離峰(RT=2.4 min)之

(R)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(1.25 g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.27 (m, 5H), 5.87 (br s, 1H), 5.14 (d, *J*=2.4 Hz, 2H), 3.78-3.57 (m, 2H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 3H), 2.33-2.01 (m, 3H), 1.89-1.68 (m, 1H). LCMS: 275.09 [M+H]⁺。

中間物1B

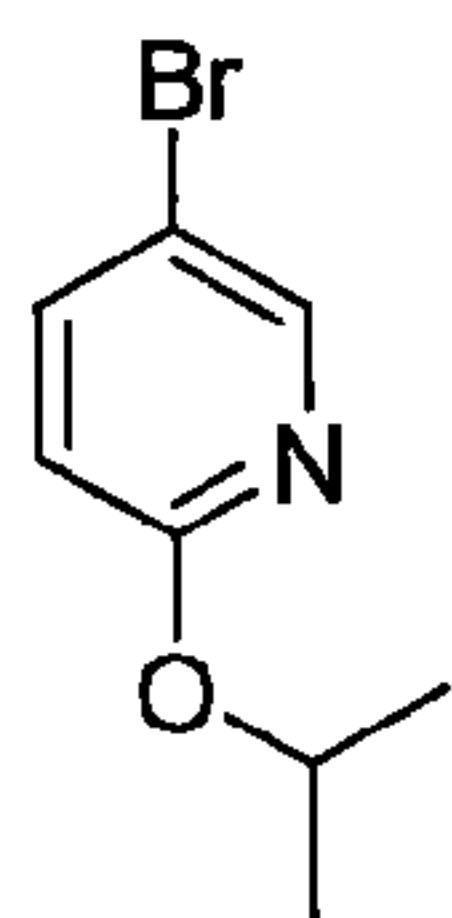
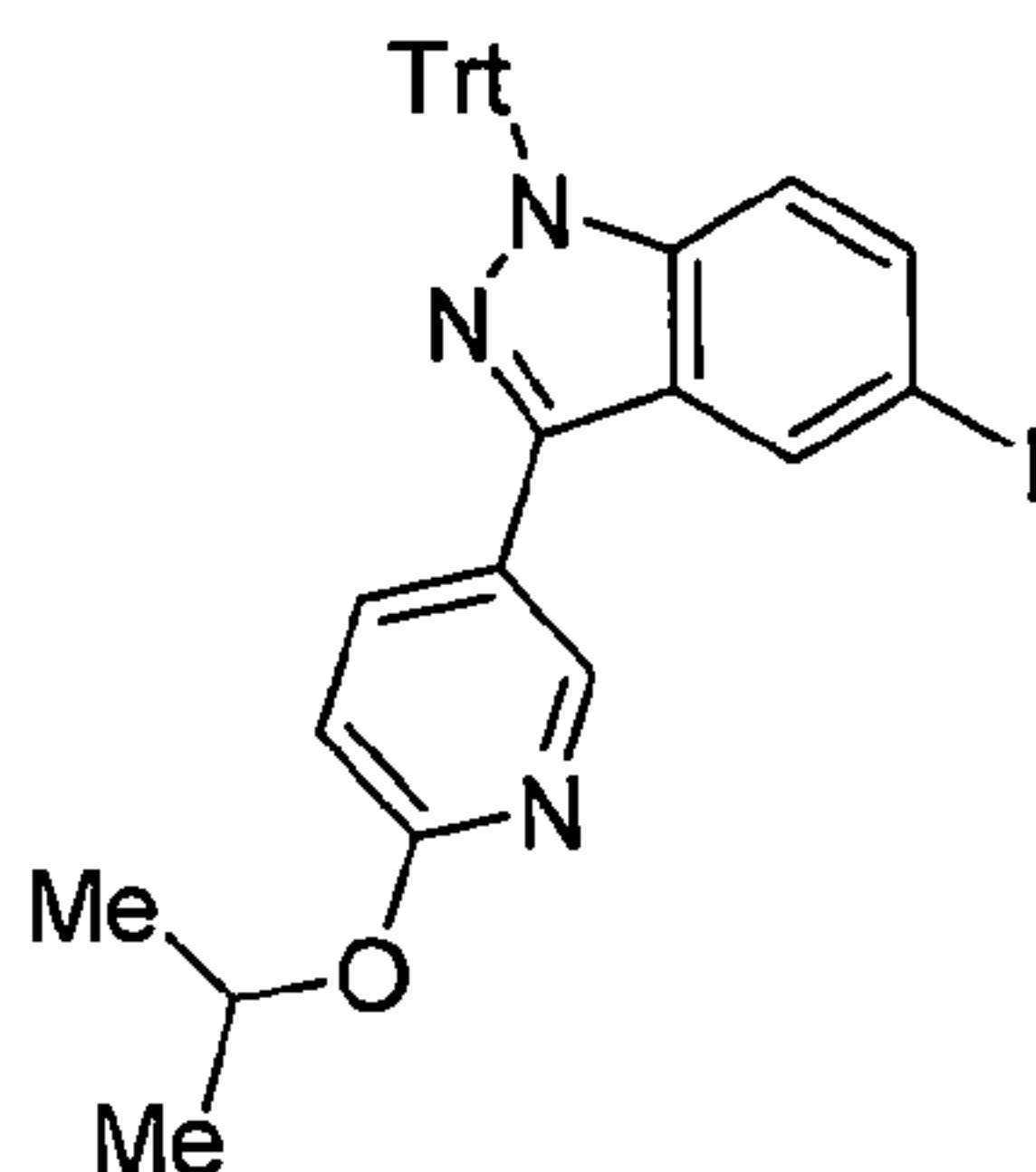
(S)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯



外消旋6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(中間物1)(2.89 g)經受對掌性SFC分離(Chiralpak AD-H (250×4.6) mm, 5u, 100% 甲醇), 得到99.0%對映異構過量之第二溶離峰(RT = 6.18 min)(S)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(1.25 g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.23 (m, 5H), 5.81 (br s, 1H), 5.14 (d, *J*=2.4 Hz, 2H), 3.81-3.58 (m, 2H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 3H), 2.33-2.01 (m, 3H), 1.89-1.68 (m, 1H). LCMS: 275.09 [M+H]⁺。

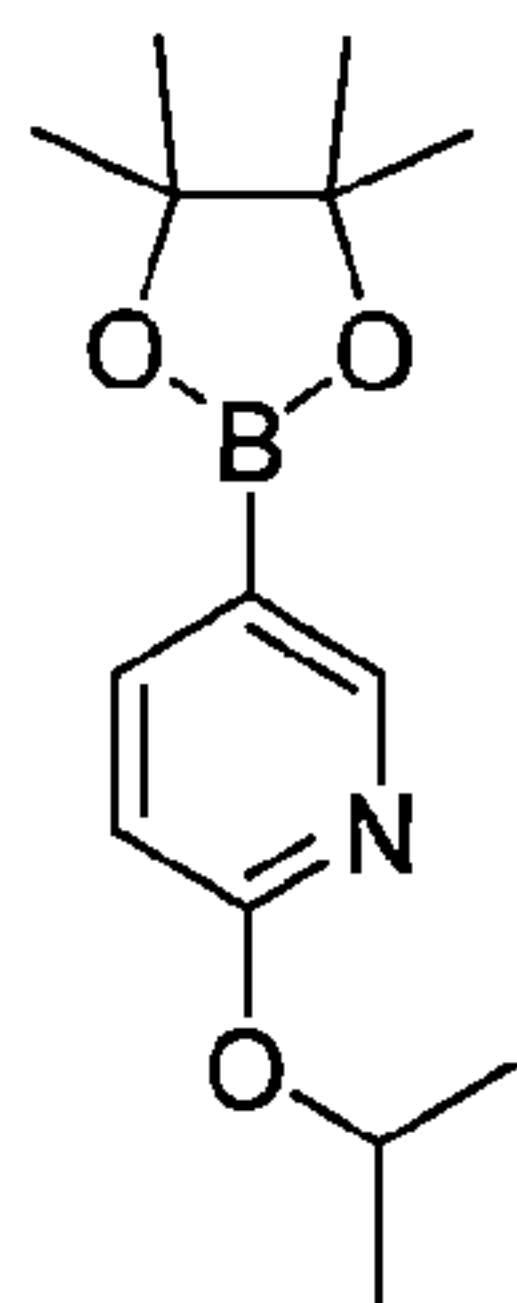
中間物2

5-碘-3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶

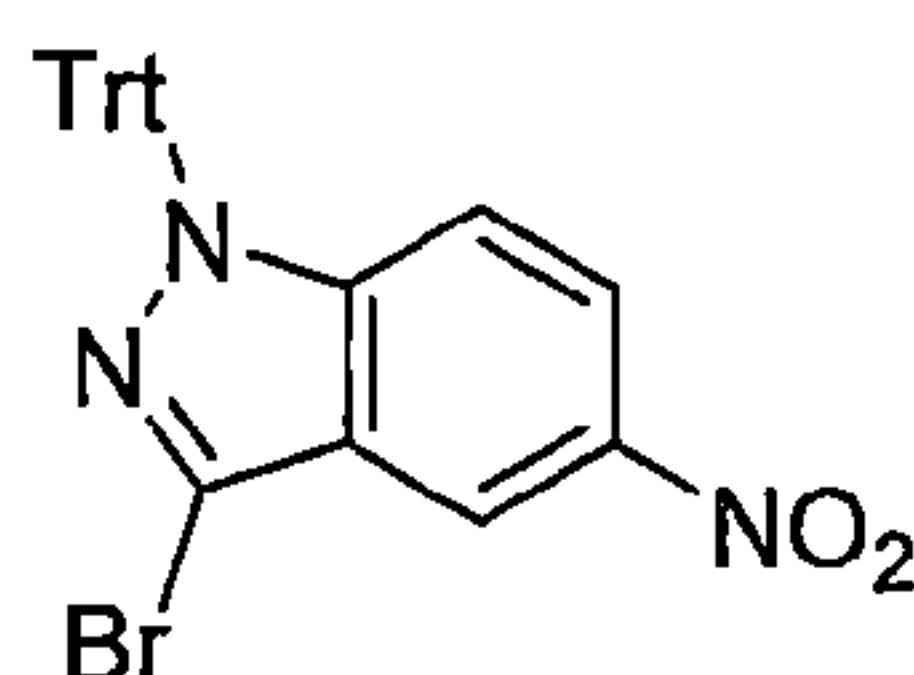


步驟1：5-溴-2-異丙氧基吡啶：將2-碘丙烷(64.3 mL, 646.6 mmol)逐滴添加至5-溴吡啶-2-醇(75 g, 431.1 mmol)及碳酸鉀(178.7

g, 1293 mmol)於DMF (750 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物16 h。藉由TLC監測反應進展。反應完成後，將混合物傾入水中且用乙醚萃取。用水洗滌有機層。合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈淺黃色固體狀之5-溴-2-異丙氧基吡啶(60 g, 64%)。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 5.59 (d, 1H), 5.24-5.20 (m, 1H), 1.33 (d, 6H). LCMS: 216.1 [M+H]⁺。

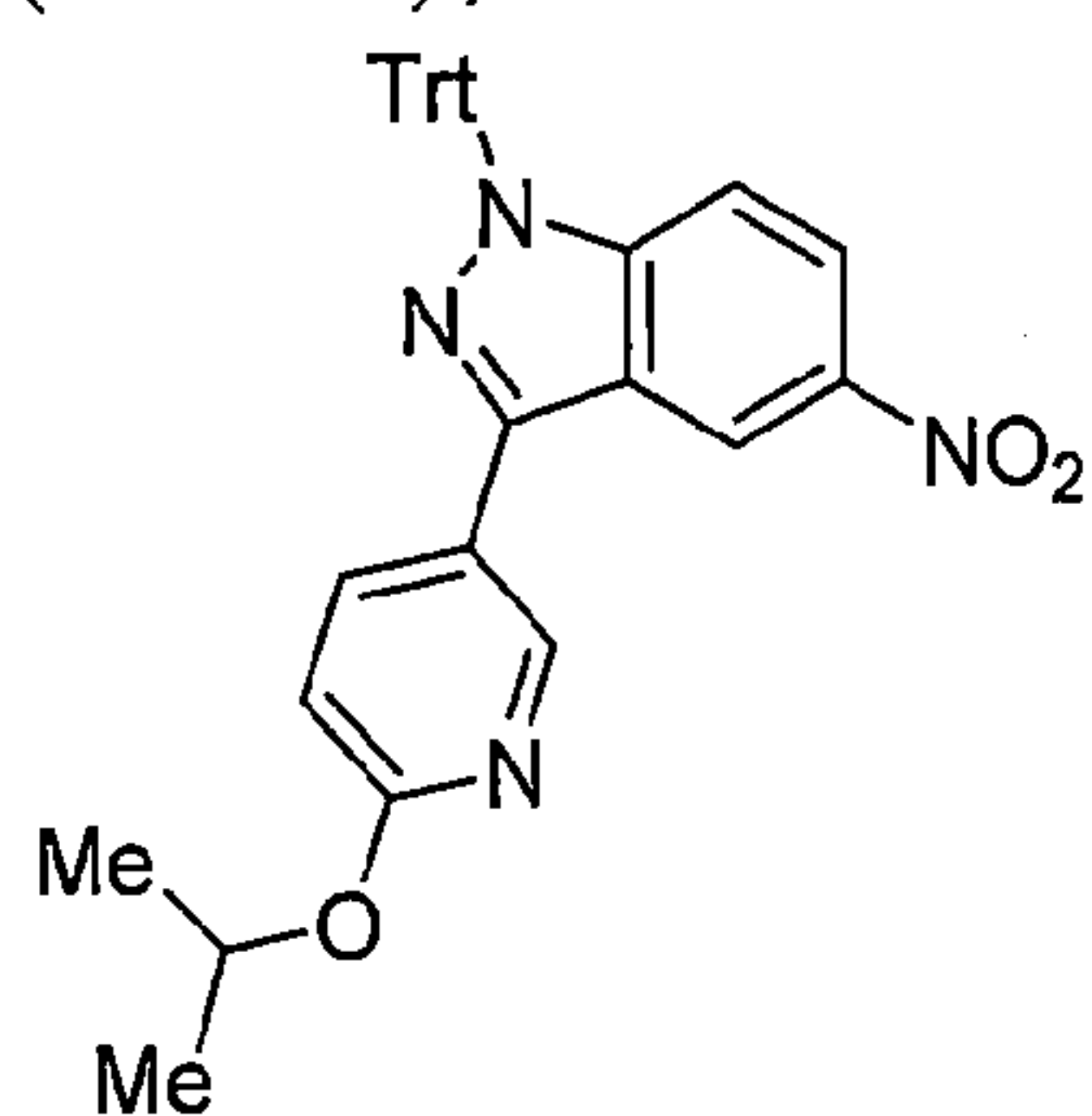


步驟2：2-異丙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶：將PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂添加至5-溴-2-異丙氧基吡啶(60 g, 277.6 mmol)、乙酸鉀(81.8 g, 833.02 mmol)及雙(頻哪醇根基)二硼(77.54 g, 305.36 mmol)於1,4-二噁烷(600 mL)中之混合物中。在80℃下攪拌混合物16 h。藉由TLC監測反應進展。反應完成後，藉由添加水來淬滅反應物。用乙酸乙酯萃取溶液，且濃縮合併之有機層。粗產物藉由矽膠管柱層析用1-10%乙酸乙酯於石油醚(PE)中起始溶離(100-200目)來純化，得到呈黃色固體狀之2-異丙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶(55 g, 75%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.5 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.38-5.29 (m, 1H), 1.34-1.32 (m, 18H)。



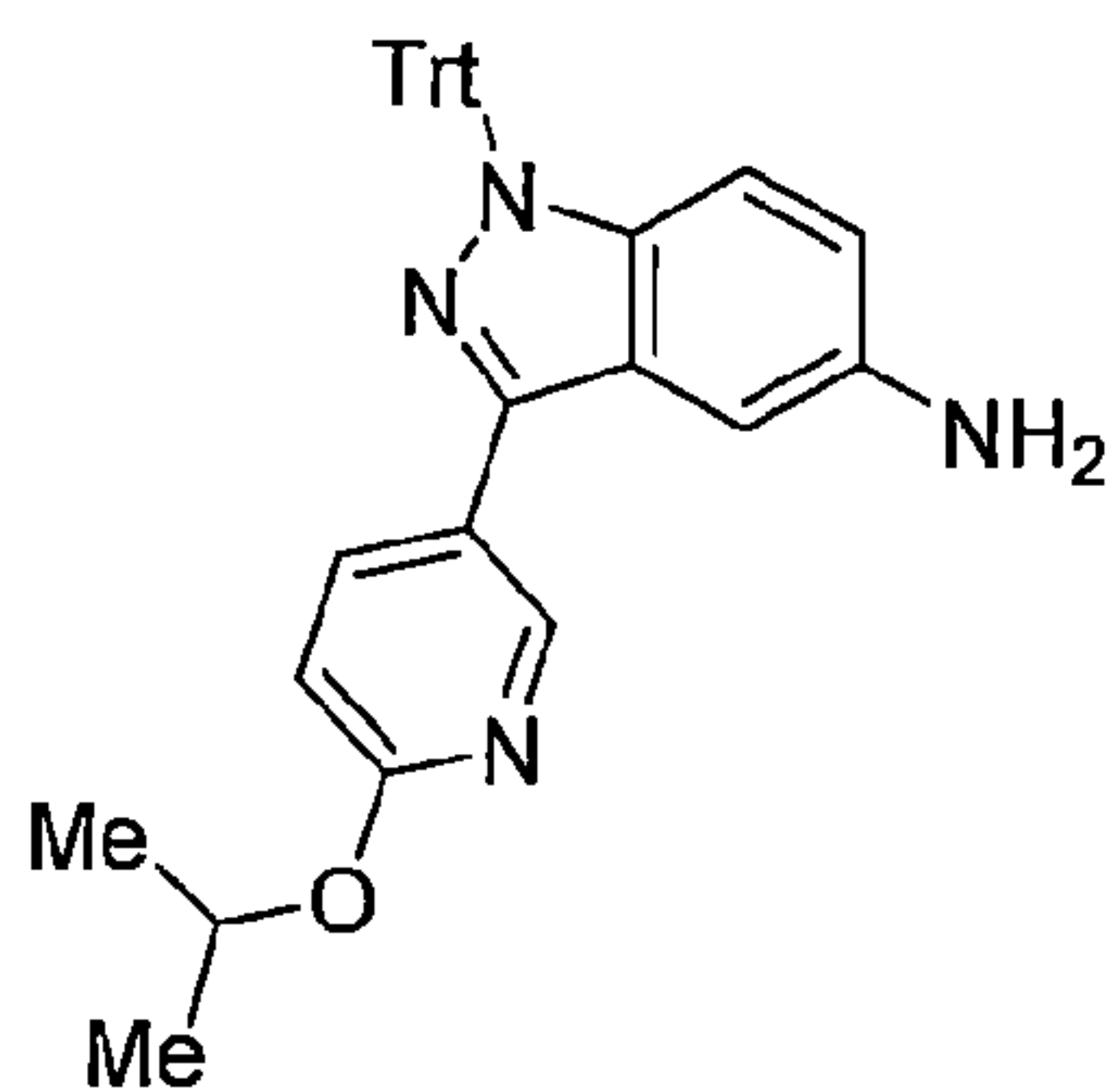
步驟3：3-溴-5-硝基-1-三苯甲基-1H-吡唑：將三苯甲基氯(155.4

g, 557.8 mmol)添加至3-溴-5-硝基-1H-吡啶(150 g, 619.8 mmol)及碳酸鉀(411.1 g, 2975 mmol)於CH₃CN (3 L)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物16小時。藉由TLC監測反應進展。反應完成後，用DCM (1.5 L)稀釋混合物。用水洗滌混合物。合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗物質藉由用甲醇洗滌來純化，得到呈淺黃色固體狀之3-溴-5-硝基-1-三苯甲基-1H-吡啶(150 g, 50%)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.5 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.33-7.27 (m, 9H), 7.20-7.16 (m, 6H), 6.42 (d, 1H)。

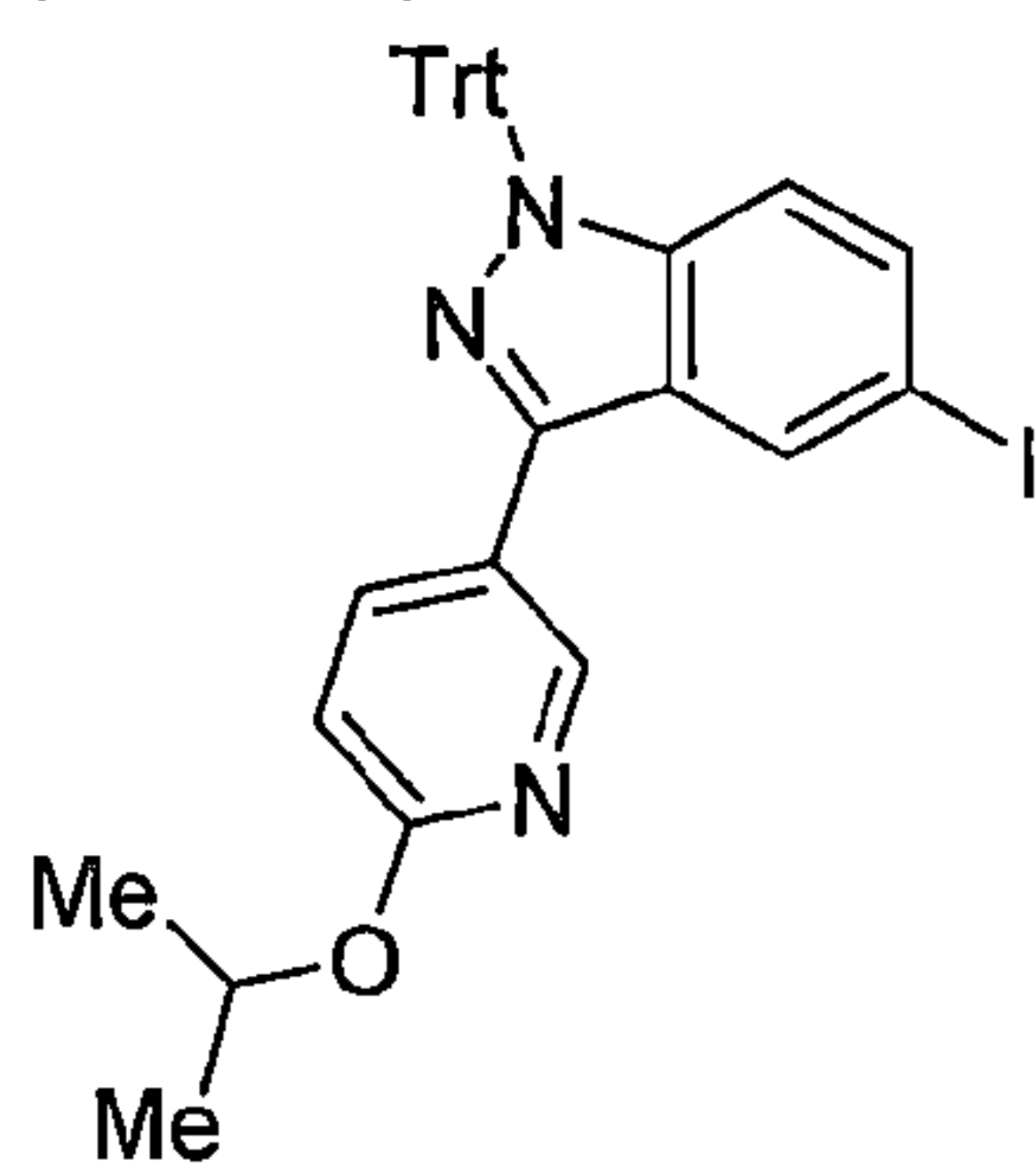


步驟4：3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-5-硝基-1-三苯甲基-1H-吡啶：

將PdCl₂(dppf).DCM (17.06 g, 20.90 mmol)添加至2-異丙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶、3-溴-5-硝基-1-三苯甲基-1H-吡啶及碳酸鉀(144.4 g, 1045 mmol)於DME (550 mL)及水(100 mL)之混合物中之溶液中。在80℃下攪拌混合物16 h。藉由TLC監測反應進展。反應完成後，藉由添加水來淬滅反應物。用乙酸乙酯萃取所得溶液。濃縮合併之有機層，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(100-200目)用5-15%乙酸乙酯於PE中起始溶離來純化，得到呈粉紅色固體狀之3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-5-硝基-1-三苯甲基-1H-吡啶(60 g, 53%)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.92 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.31-7.30 (m, 9H), 7.22-7.20 (m, 6H), 6.80 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.40-5.34 (m, 1H), 1.40 (d, 6H). LCMS: 541.6 [M+H]⁺。



步驟5：3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-胺：3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-5-硝基-1-三苯甲基-1H-吡啶(45 g, 83.2 mmol)於甲苯(250)及甲醇(250 mL)之混合物中之溶液中添加10%鈀/碳(11.25 g)，且在室溫下氫化混合物16 h。藉由TLC監測反應進展。反應完成後，混合物經由矽藻土床過濾且用甲醇洗滌。真空濃縮濾液，得到35 g粗產物，自甲醇再結晶，得到呈粉紅色固體狀之3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-胺(28 g, 66%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.26-7.25 (m, 15h), 7.15 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.34-5.31 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 1.36 (d, 6H). LCMS: 511.29 [M+H]⁺。

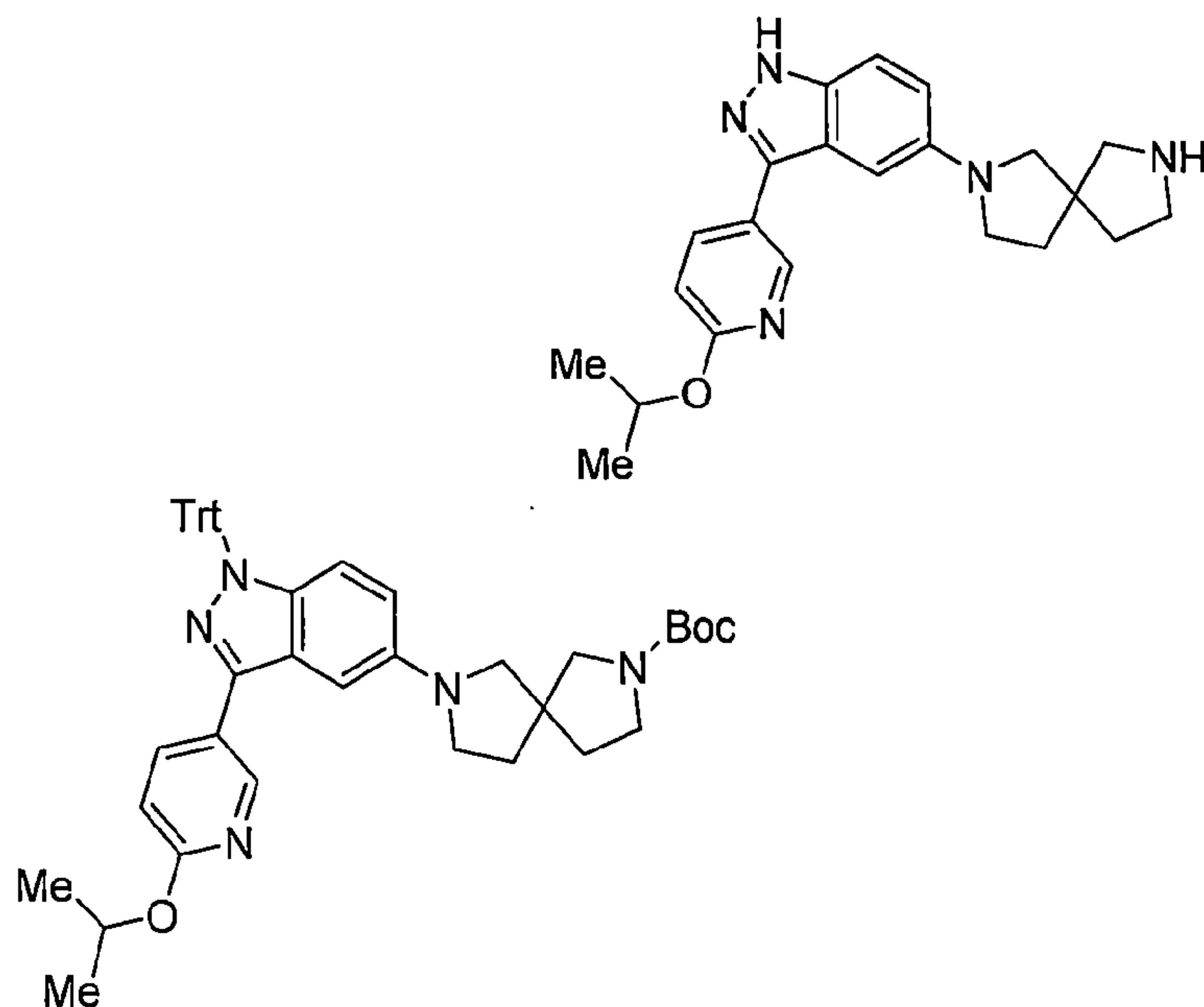


步驟6：5-碘-3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶：使3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-胺(1.02 g, 2.0 mmol)於濃HCl (3.0 mL)及水(9.0 mL)中之混合物冷卻至-10°C到0°C，且添加NaNO₂ (0.36 g, 5.21 mmol)。攪拌混合物直至起始物質耗盡。接著將混合物逐滴添加至NaI (2.0 g, 13.34 mmol)及CuI (220 mg, 1.15 mmol)於水(30 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌此混合物15 h。在反應完成之後，用DCM (3×50 mL)萃取混合物。合併之有機層經

Mg₂SO₄乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠急驟層析(0-30%乙酸乙酯於己烷中)純化，得到5-碘-3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶(800 mg，65%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.70 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.23 -7.31 (m, 16H), 6.77 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.23 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.32 (m, 1H), 1.42 (d, J=7.2Hz, 6H)。

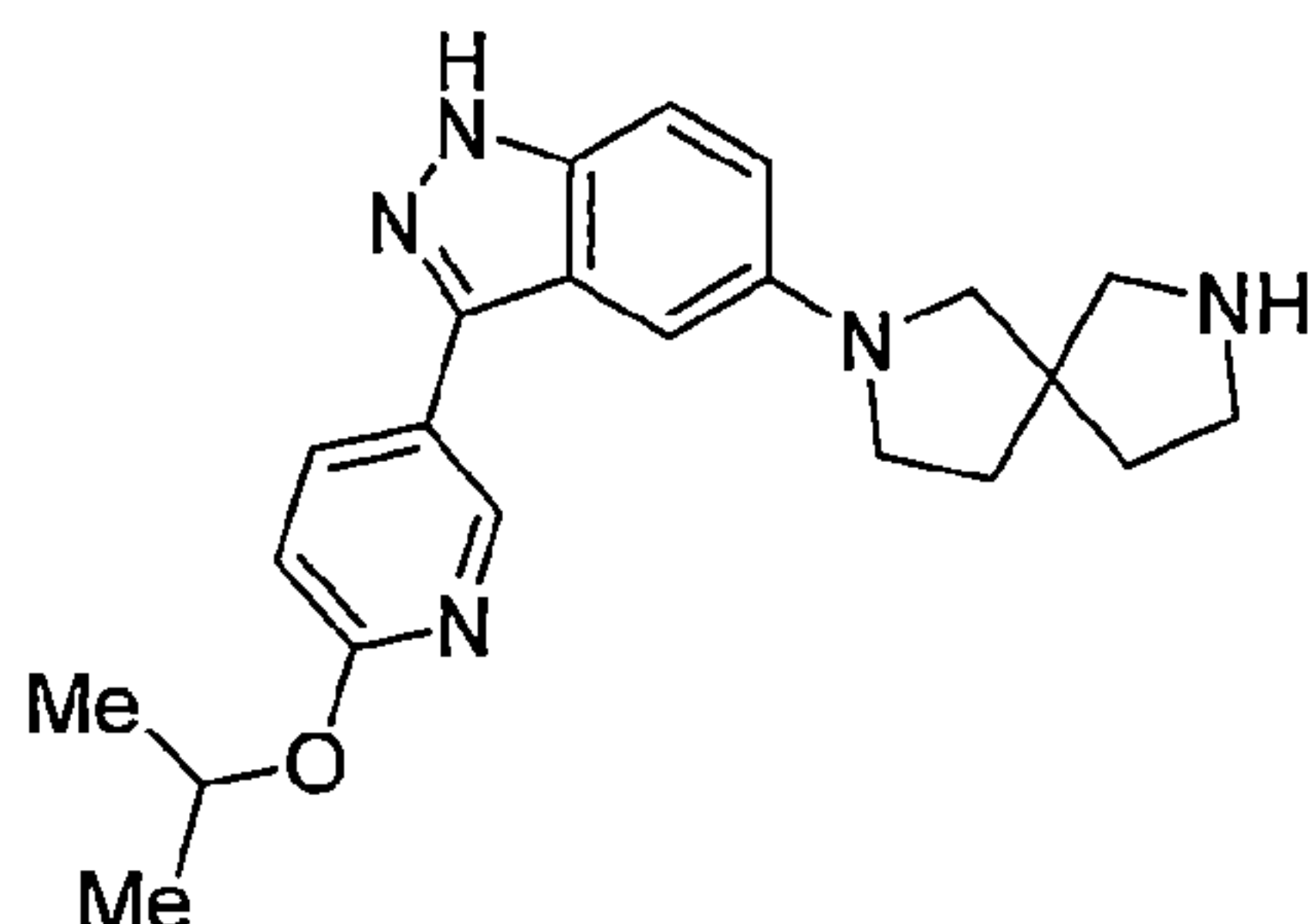
中間物3

2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷



步驟1：7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯：火焰乾燥之可重複密封之施蘭克管中裝入於二噁烷(5.0 mL)中之5-碘-3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶(中間物2) (1.0 g，1.608 mmol)、2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯(436 mg，1.93 mmol)、Pd(OAc)₂ (36 mg，0.16 mmol)、Xantphos (183 mg，0.32 mmol)及Cs₂CO₃ (587 mg，4.2 mmol)。用氬氣沖洗管且將其密封。在100℃下加熱混合物且攪拌17 h。使混合物冷卻至室溫，且接著用二氯甲烷(10 mL)稀釋，過濾且真空濃縮。粗物質藉由矽膠急驟層析(0-20%乙酸乙酯之己烷溶液)純化，得到7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-

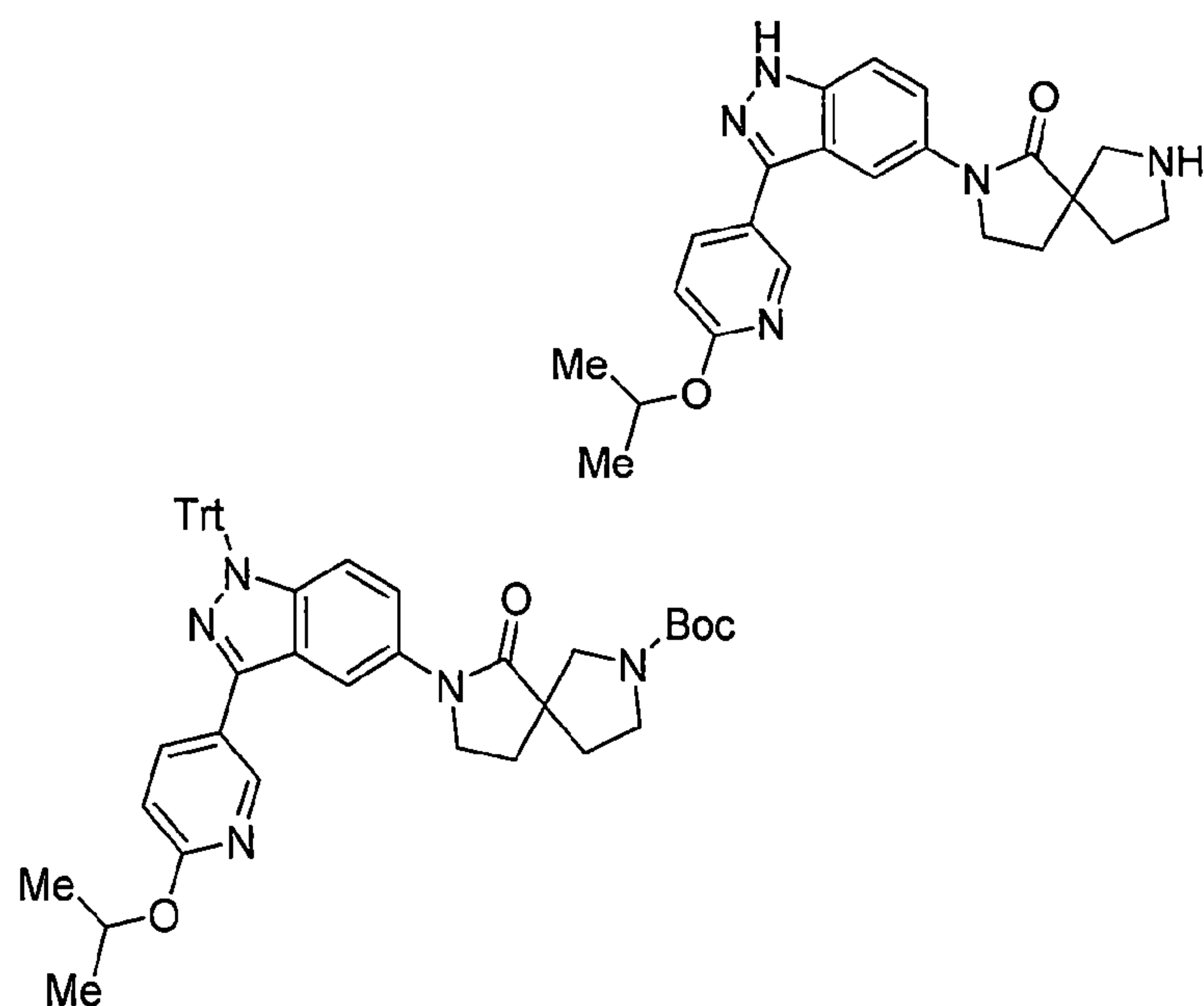
二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯(574 mg, 49%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (s, 1H), 8.11 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.23-7.37 (m, 17H), 6.80 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.34 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.36 (m, 1H), 3.29-3.47 (m, 8H), 1.91 -1.95 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.39 (d, J=7.2Hz, 6H)。



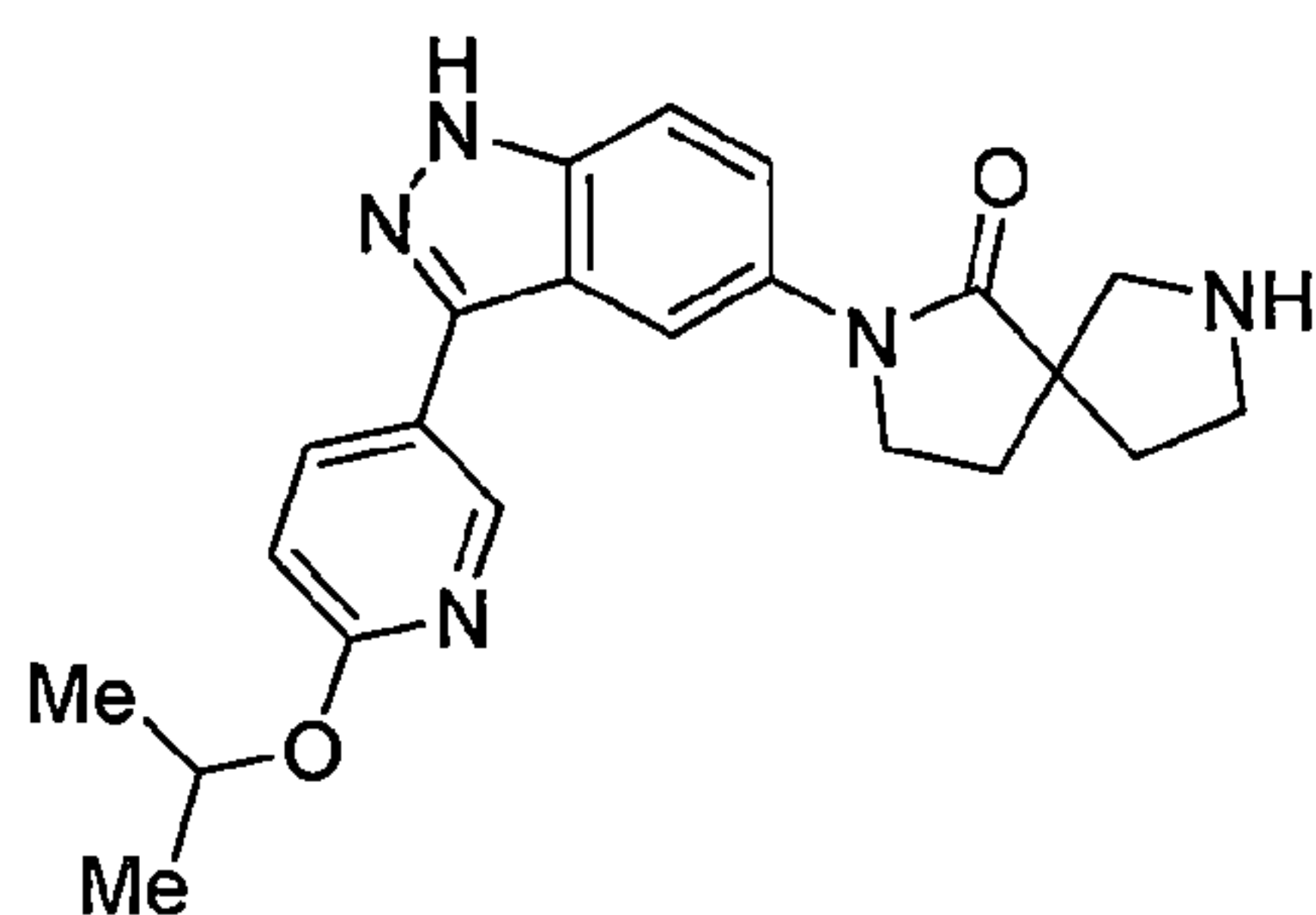
步驟2：2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷：7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯(0.165 g, 0.229 mmol)於DCM (1.019 mL)中之溶液用TFA (0.340 mL)及水(0.170 mL)處理。在室溫下溶液隔夜，之後再用TFA (1.02 mL)處理。在6 h之後，使溶液冷卻至0℃且用飽和NaHCO₃水溶液淬滅，且接著再用乙酸乙酯稀釋。用乙酸乙酯(4×15 mL)萃取水層。將合併之有機物乾燥(Na₂SO₄)且濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱(0-10%甲醇(含有7N NH₃)/DCM)進一步純化，得到呈灰色固體狀之產物(61.6 mg, 71%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.86 (br s, 1 H), 8.70 (d, J = 2.45 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J = 8.68, 2.45 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 9.05 Hz, 1 H), 6.83-6.92 (m, 2 H), 6.77-6.83 (m, 1 H), 5.32 (quin, J = 6.14 Hz, 1 H), 3.34-3.42 (m, 2 H), 3.11-3.30 (m, 3 H), 2.83-3.00 (m, 2 H), 2.65-2.77 (m, 2 H), 1.86-2.02 (m, 2 H), 1.63-1.85 (m, 2 H), 1.33 (d, J = 6.11 Hz, 6 H)。LCMS: 378.2 [M+H]⁺。

中間物4

2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



步驟1：7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯：火焰乾燥之可重複密封之施蘭克管中裝入於無水ACN (5.0 mL)中之5-碘-3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶(中間物2) (1.0 g, 1.608 mmol)、6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯(463 mg, 1.93 mmol)、CuI (31 mg, 0.10 mmol)、CsF (610 mg, 4.2 mmol)及N¹,N²-二甲基乙烷-1,2-二胺(28 mg, 0.32 mmol)。接著用氬氣沖洗管且將其密封。在100℃下加熱混合物且攪拌15 h。使混合物冷卻至室溫，用二氯甲烷(10 mL)稀釋，過濾且真空濃縮。粗物質藉由矽膠急驟層析純化且用0-20%乙酸乙酯於DCM中溶離，產生7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯(460 mg, 39%)。LCMS: 734.3 [M+H]⁺。

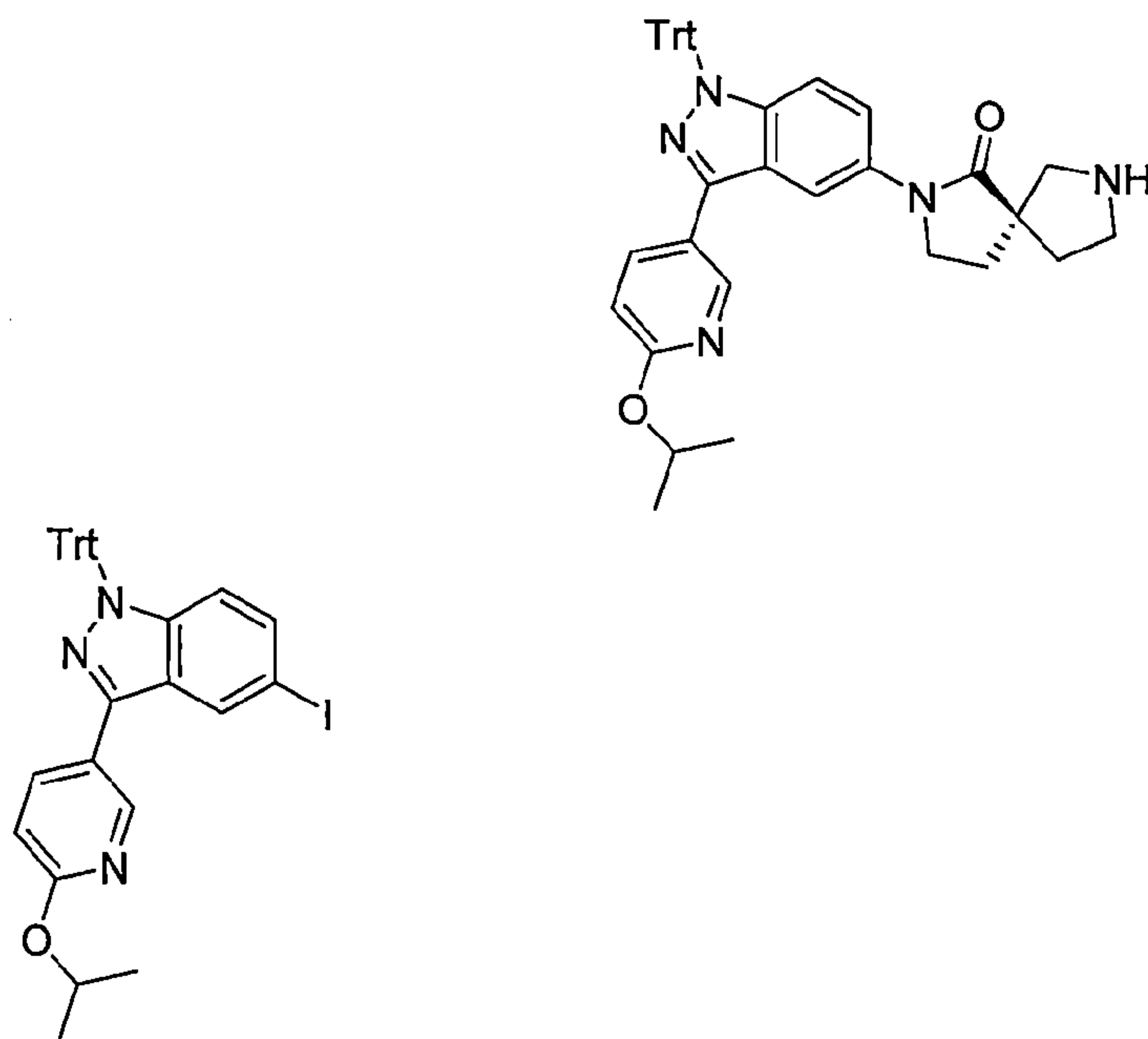


步驟2：2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氫雜螺

[4.4]壬-1-酮：遵循針對中間物3所述之程序在步驟2中使用7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.25 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.33 (sep, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.94- 3.86 (m, 2H), 2.92-2.81 (m, 4H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H)。LCMS: 392.2 [M+H⁺]。

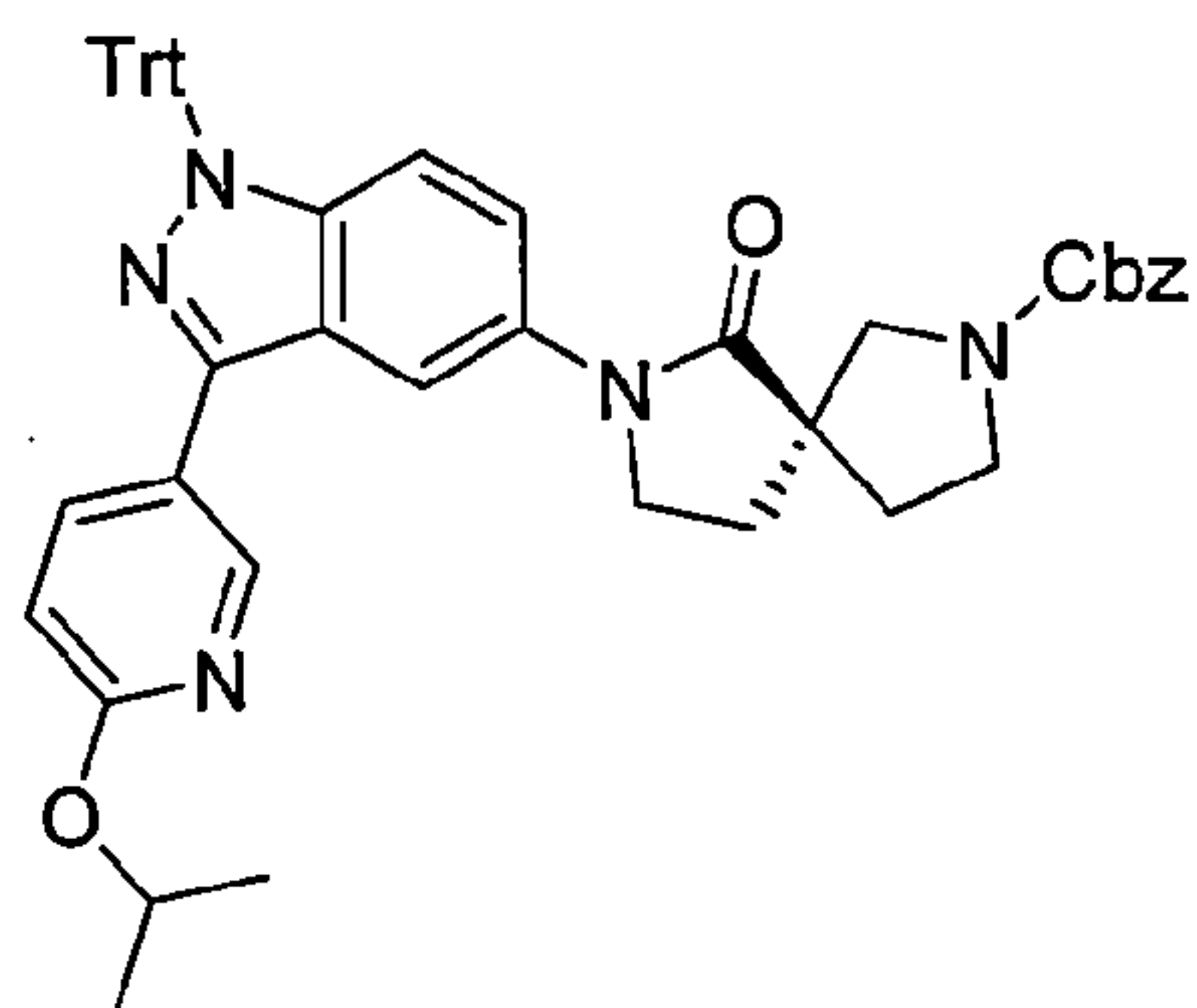
中間物5

(*S*)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



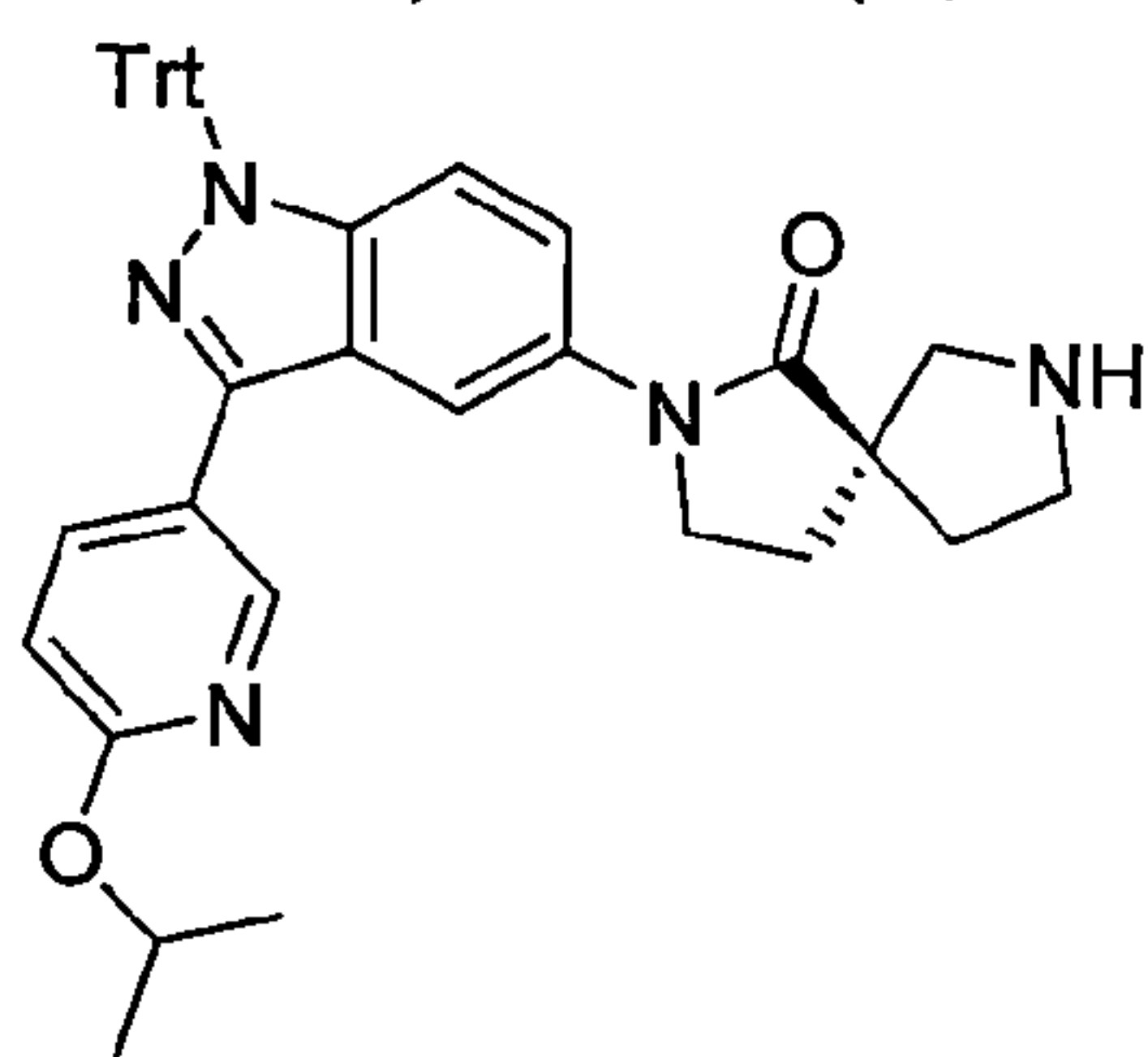
步驟1：5-碘-3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶：使3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-胺(1.2 g, 2.35 mmol)於濃HCl (6 mL)及水(12毫升)中之攪拌溶液中冷卻至-10°C至0°C，且添加亞硝酸鈉(0.422 g, 6.11 mmol)。攪拌混合物直至藉由TLC監測起始物質耗盡。接著將混合物逐滴添加至碘化鈉(2.35 g, 15.68 mmol)

及碘化銅(I)(257 mg, 1.35 mmol)於水(12 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌混合物15 h。反應完成後，將水(15 mL)添加至混合物中。接著用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取混合物。用水(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200 二氧化矽)使用3%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化，得到呈灰白色固體狀之5-碘-3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶(850 mg, 1.36 mmol, 產率58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.08-7.91 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 8H), 7.24-7.18 (m, 7H), 6.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.49-5.22 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。LCMS: 622.2 [M+H]⁺。



步驟2：(*R*)-7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯：向5-碘-3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶(500 mg, 0.805 mmol)及(*R*)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(中間物1A) (0.220 mg, 0.805 mmol)於無水二甲亞碲(10 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中依序添加碘化銅(I)(2.62 g, 18.98 mmol)、磷酸鉀(341 mg, 1.61 mmol)。使溶液脫氣30 min，且接著加熱至100°C維持36 h。使混合物冷卻至室溫，且添加水(10 mL)。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取混合物。用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200 二氧化矽)使用30%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶

離劑純化，得到(R)-7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(250 mg, 0.325 mmol, 產率40%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (br d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.27 (m, 15H), 7.24-7.17 (m, 6H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.31 (td, *J* = 6.1, 12.4 Hz, 1H), 5.08 (br d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.88 (br t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.64-3.33 (m, 4H), 2.20-2.02 (m, 3H), 1.97 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H)。LCMS: 768.3 [M+H]⁺。

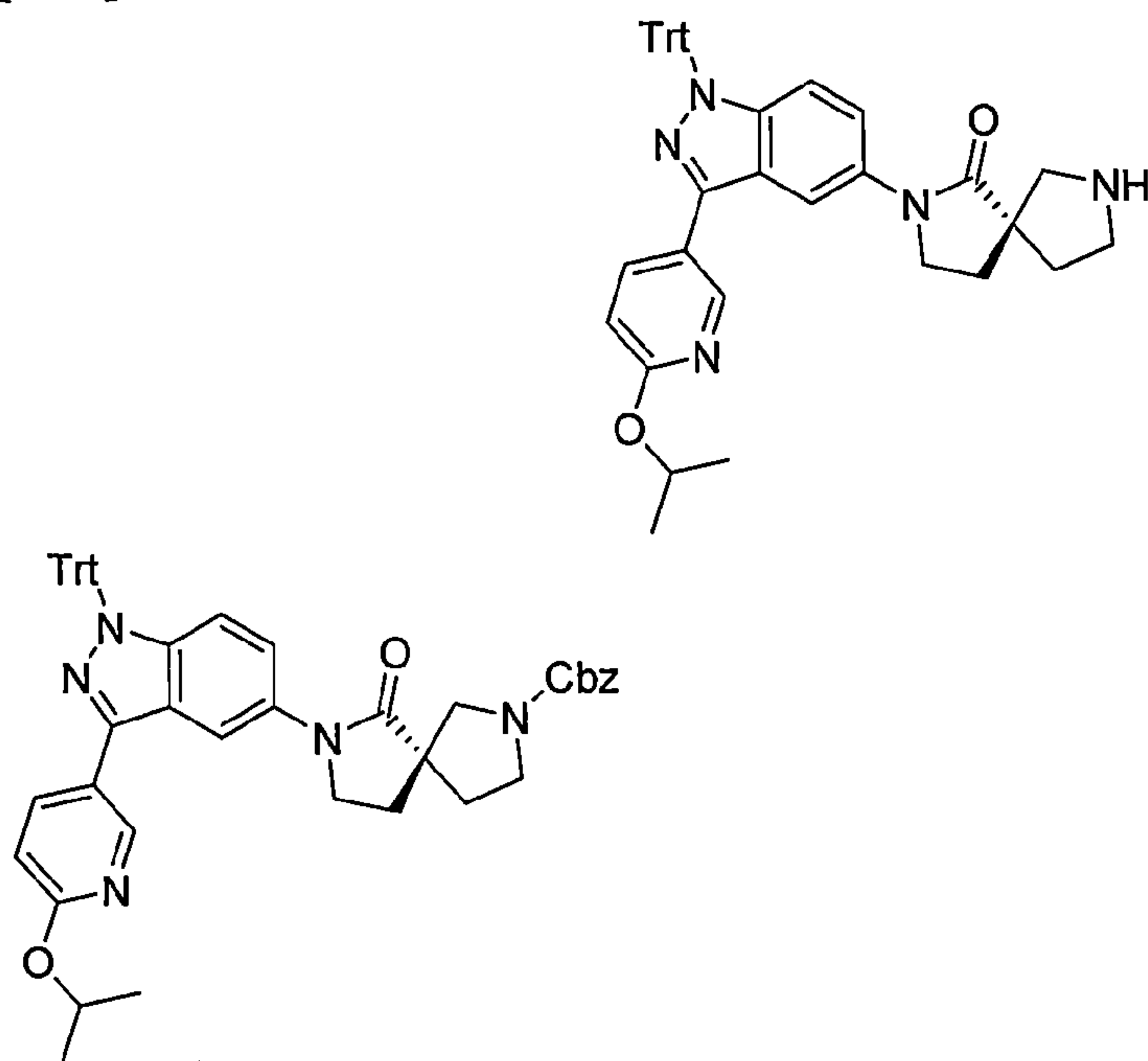


步驟3：(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮：向(R)-7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(1 g, 1.302 mmol)於甲苯(6.51 mL)及甲醇(6.51 mL)中之溶液中添加HCl水溶液(6.51 mL, 13.02 mmol)。溶液經氮氣/真空循環(3循環脫氣)。一次性添加Pd/C (0.139 g, 0.130 mmol)，且圓底燒瓶裝備氫氣球。在25℃下攪拌混合物2天。完成時，混合物經由矽藻土過濾且用甲醇洗滌。移除溶劑，得到呈淡黃色泡沫體之(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮鹽酸鹽(1.1 g, 1.736 mmol, 產率133%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.37-7.33 (m, 9H), 7.30-7.23 (m, 6H), 6.88 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.3-5.25 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.88-2.79 (m, 4H), 2.20-1.97 (m, 3H), 1.70-

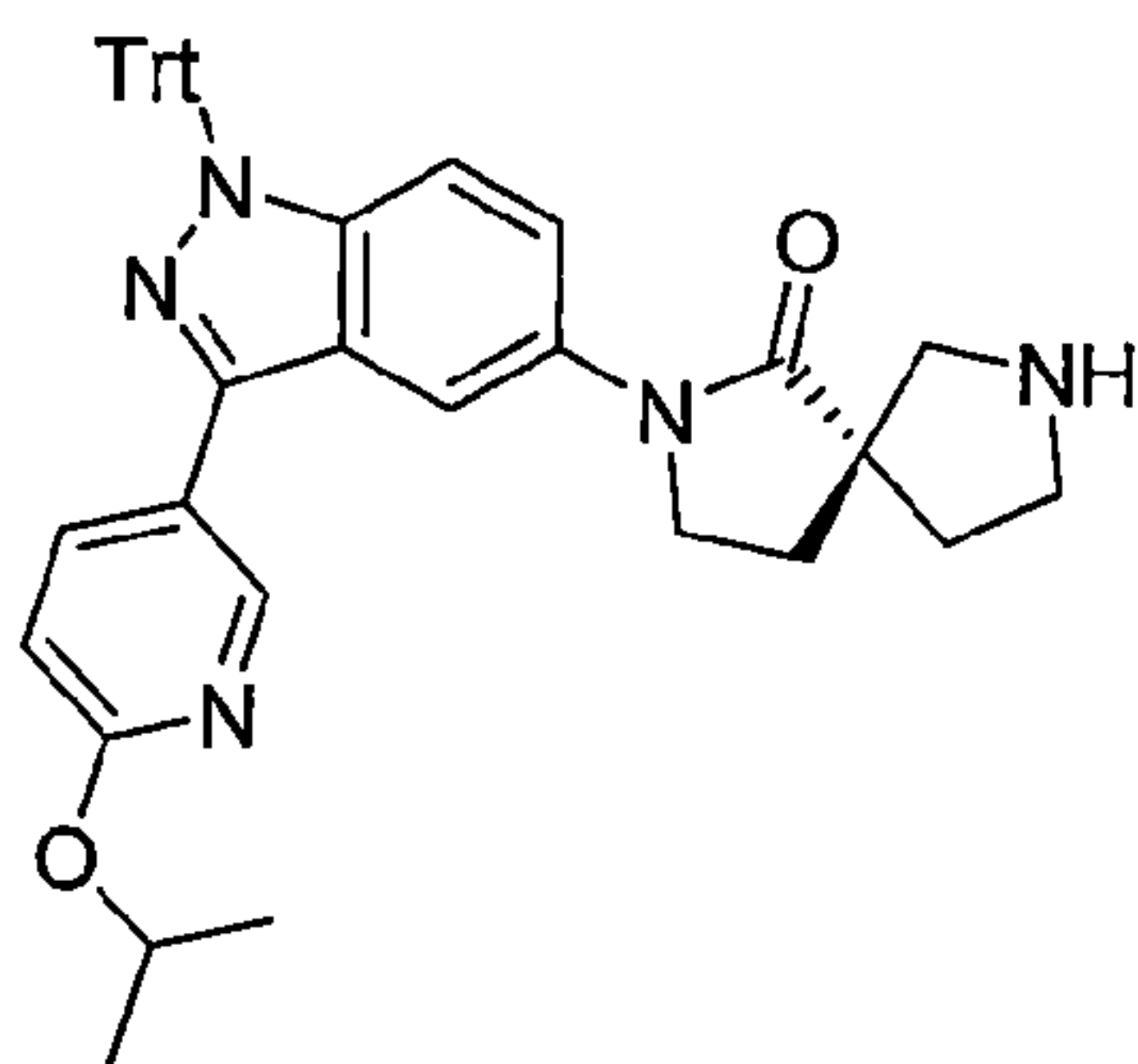
1.60 (m, 1H), 1.33 (d, 6H) 。 LCMS: 634.30 [M+H]⁺ 。

中間物6

(R)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



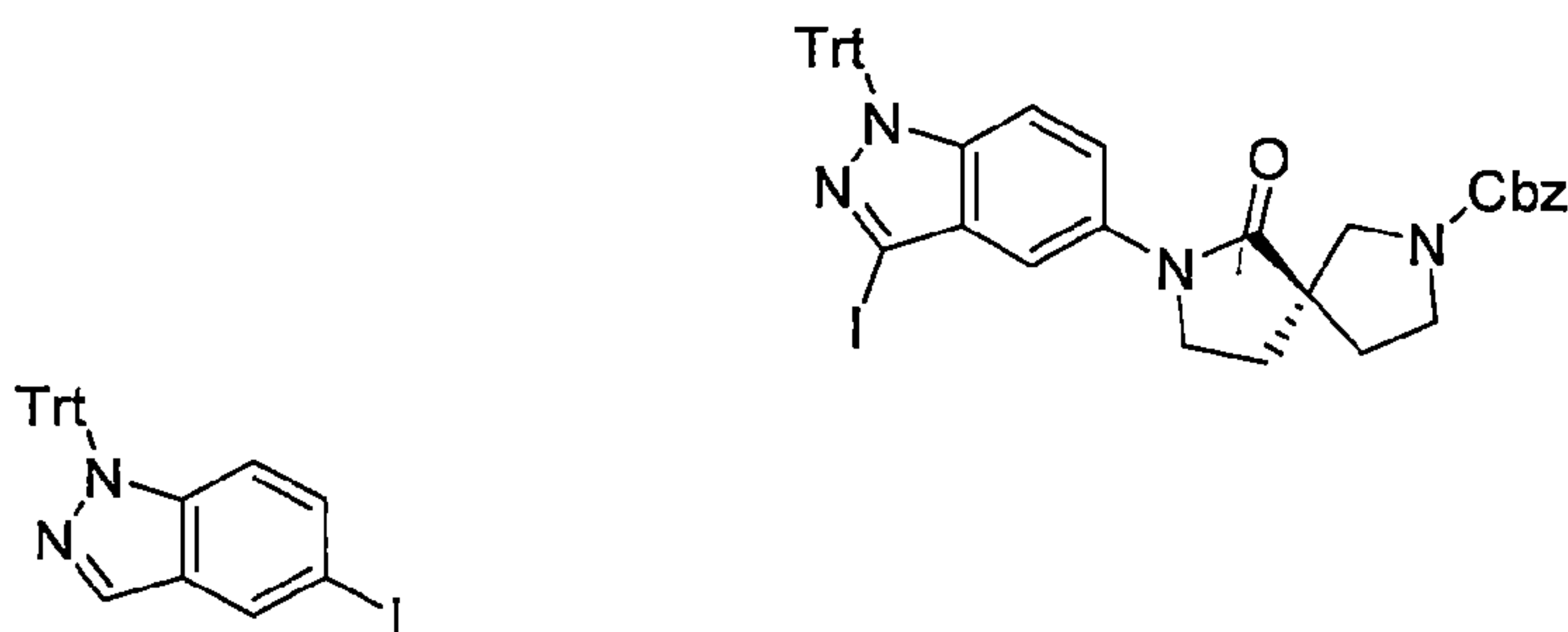
步驟1：(S)-7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯：遵循針對中間物5所述之程序在步驟2中使用5-碘-3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑及中間物1B製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.27 (m, 15H), 7.25-7.18 (m, 6H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.31 (td, *J* = 6.2, 12.5 Hz, 1H), 5.08 (br d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.88 (br t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.64-3.35 (m, 4H), 2.23-1.83 (m, 4H), 1.32 (d, *J* = 5.9 Hz, 6H) 。 LCMS: 768.3 [M+H]⁺ 。



步驟2：**(R)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮**：遵循針對中間物5所述之程序在步驟3中使用(S)-7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯製備標題化合物。
LCMS: 634.30 $[M+H]^+$ 。

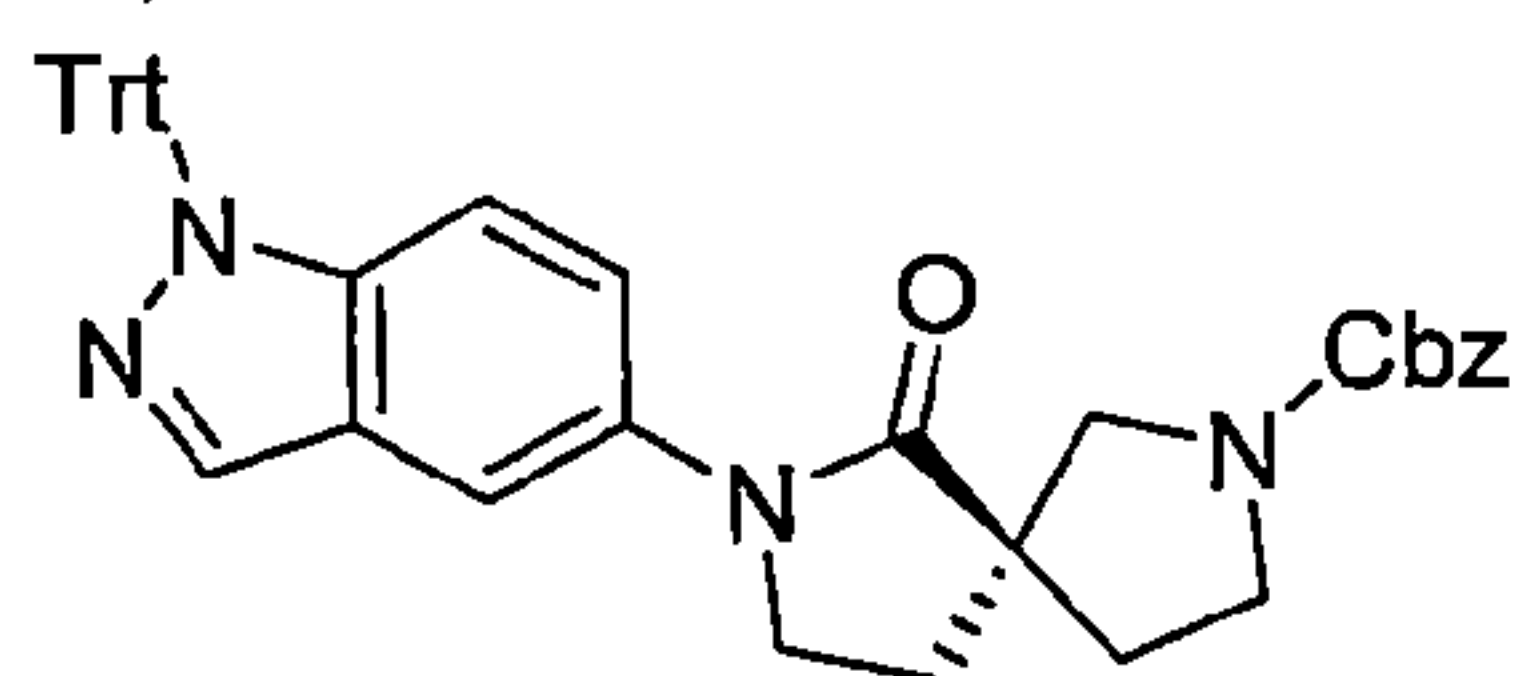
中間物7

(R)-7-(3-碘-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯



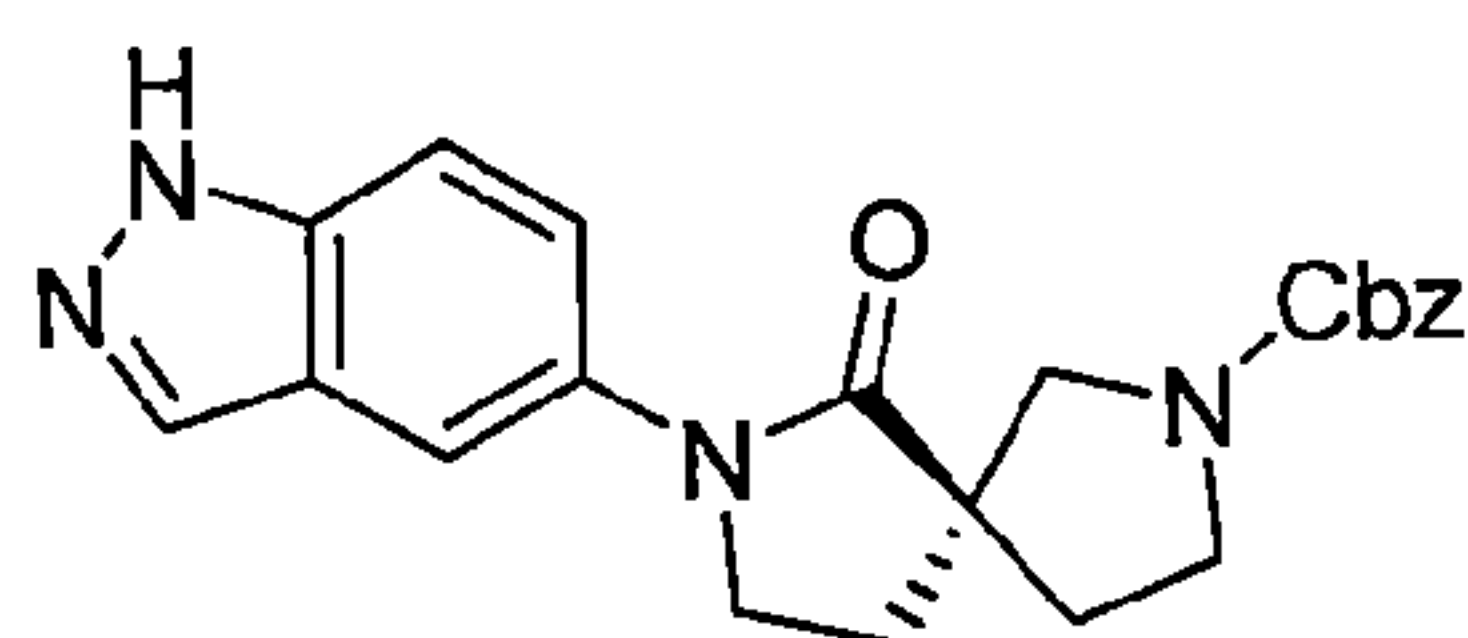
步驟1：**5-碘-1-三苯甲基-1H-吡啶**：在0℃-5℃下向5-碘-1H-吡啶(20 g, 81.95 mmol)於乙腈(200 mL)中之攪拌溶液中依序添加碳酸鉀(56.62 g, 409.7 mmol)、三苯甲基氯(79.96 g, 286.82 mmol)。將混合物加熱至70℃維持4 h。反應完成後，添加水(300 mL)。用乙酸乙酯(3×500 mL)萃取混合物。用水(300 mL)及鹽水(300 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用100%己烷作為溶離劑純化，得到呈灰黃色固體狀之5-碘-1-三苯甲基-1H-吡啶(30.0 g, 61.72 mmol, 產率75%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55-7.41 (m, 2H), 7.39-7.27

(m, 9H), 7.21-7.10 (m, 6H)。



步驟2：(R)-6-側氧基-7-(1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)-2,7-二氮雜螺

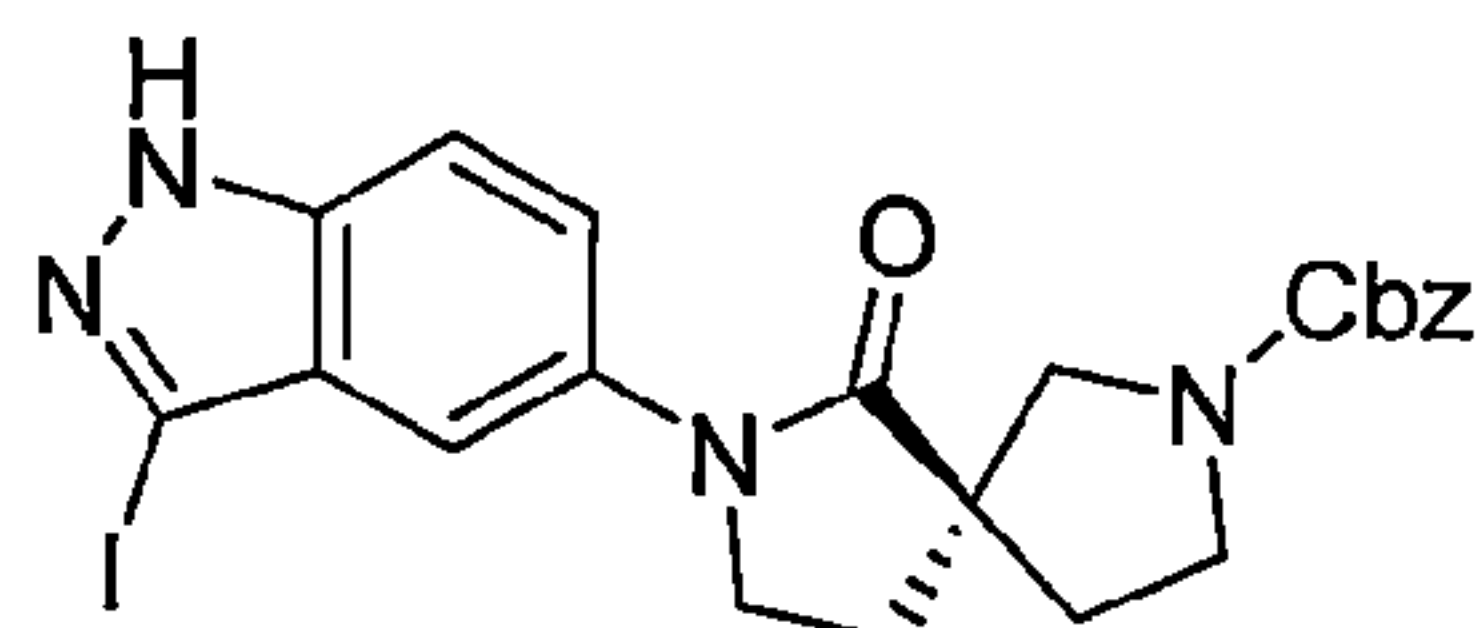
[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯：向5-碘-1-三苯甲基-1H-吲唑(17.73 g, 36.49 mmol)、(R)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯 (中間物 1A) (10.0 g, 36.49 mmol)於無水二甲亞碲(200 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中依序添加碘化銅(I)(0.694 g, 3.64 mmol)、磷酸鉀(15.49 g, 72.98 mmol)。使溶液脫氣30 min, 且接著加熱至100°C維持36 h。使混合物冷卻至室溫, 添加水(10 mL)。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取混合物。用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化, 得到(R)-6-側氧基-7-(1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(18.0 g, 28.48 mmol, 產率78%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.45-7.27 (m, 14H), 7.08 (dd, *J* = 2.9, 7.0 Hz, 6H), 5.09 (s, 2H), 3.83 (br t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.68-3.35 (m, 4H), 2.15 (br t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.04-1.88 (m, 2H)。LCMS: 632.9 [M+H]⁺。



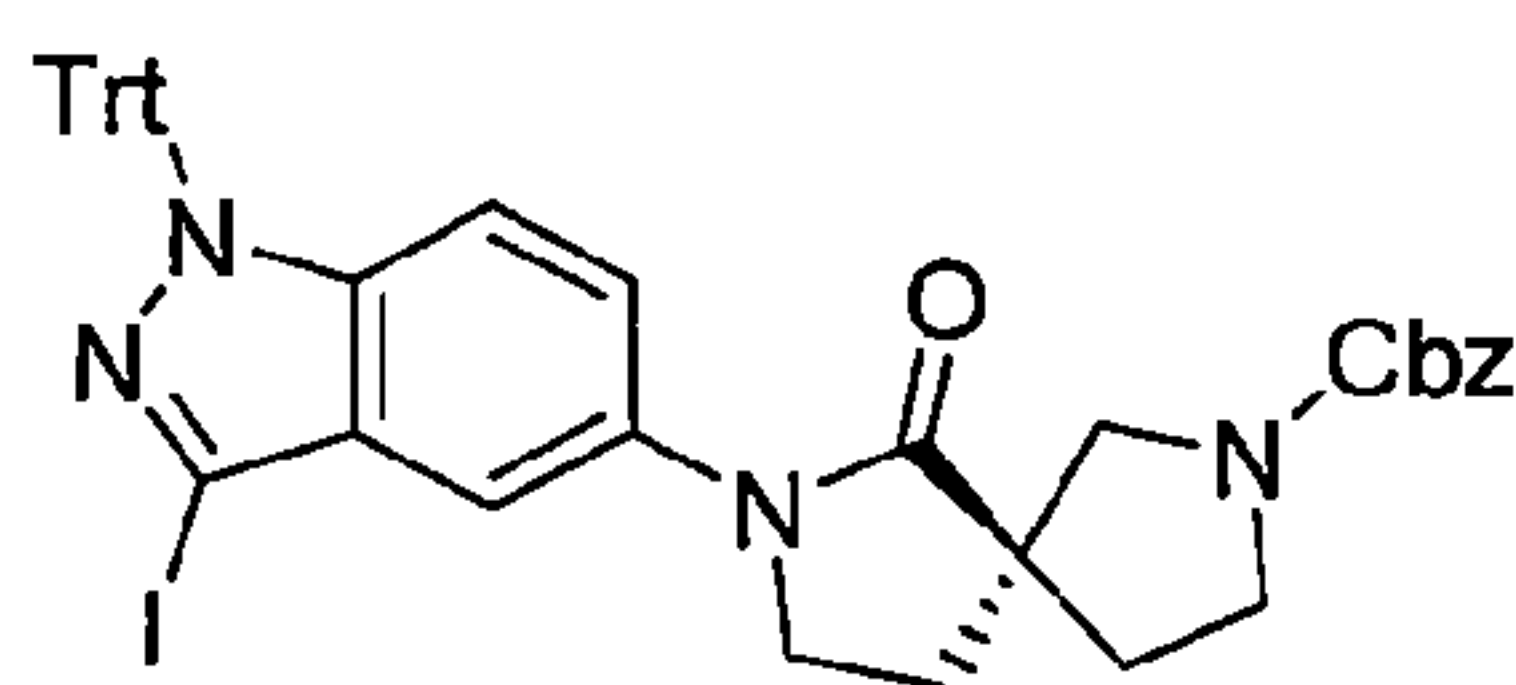
步驟3：(R)-7-(1H-吲唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-

甲酸苯甲酯：在0°C-5°C下向於二氯甲烷(150 mL)中之(R)-6-側氧基-7-(1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(18.0 g, 28.48 mmol)中添加三氟乙酸(70 mL)。在室溫下攪拌混合物4 h。用碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×250 mL)萃取。合併之

有機層用鹽水(2×250 mL)洗滌，乾燥且濃縮，得到固體。再用醚(100 mL)洗滌固體且乾燥，得到呈灰白色固體狀之(R)-7-(1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(9.0 g, 23.07 mmol, 產率81%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.06 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (br d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 3.88 (br t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.61-3.38 (m, 4H), 2.22-1.94 (m, 4H)。LCMS: 391.2 [M+H]⁺。



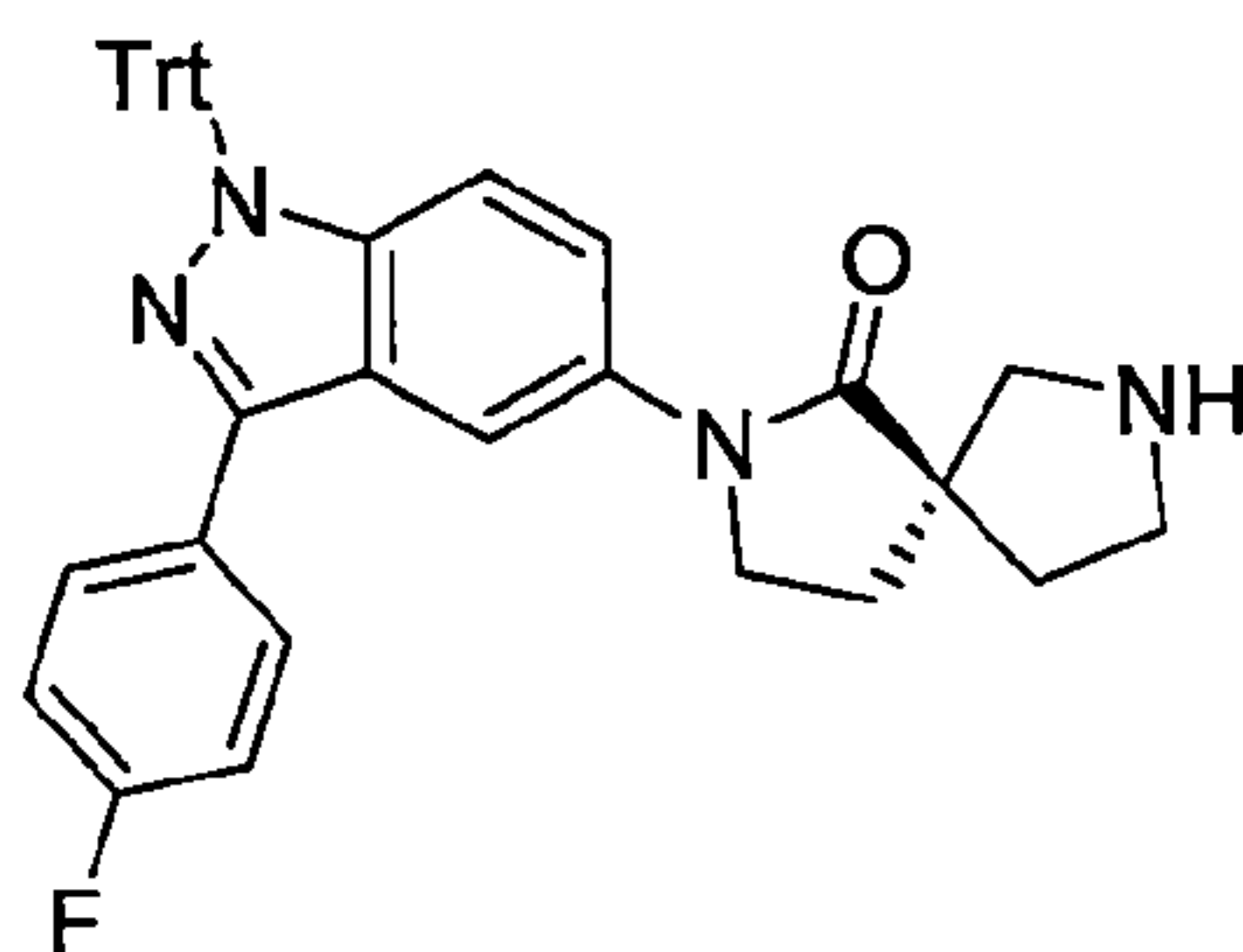
步驟4：(R)-7-(3-碘-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯：在0℃-5℃下向(R)-7-(1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(9.0 g, 23.07 mmol)於N, N-二甲基甲醯胺(150 mL)中之攪拌之溶液中依序添加氫氧化鉀(4.78 g, 85.35 mmol)、碘(11.6 g, 46.14 mmol)。將混合物加熱至70℃維持2 h。反應完成後，添加水(150 mL)。用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取混合物。用水(150 mL)及鹽水(150 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化，得到呈灰黃色固體狀之(R)-7-(3-碘-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(9.0 g, 17.44 mmol, 產率75%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.56 (br s, 1H), 7.77 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 5.09 (br d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.92 (br t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.64-3.40 (m, 4H), 2.21-2.09 (m, 3H), 2.03-1.94 (m, 1H)。LCMS: 516.6 [M+H]⁺。

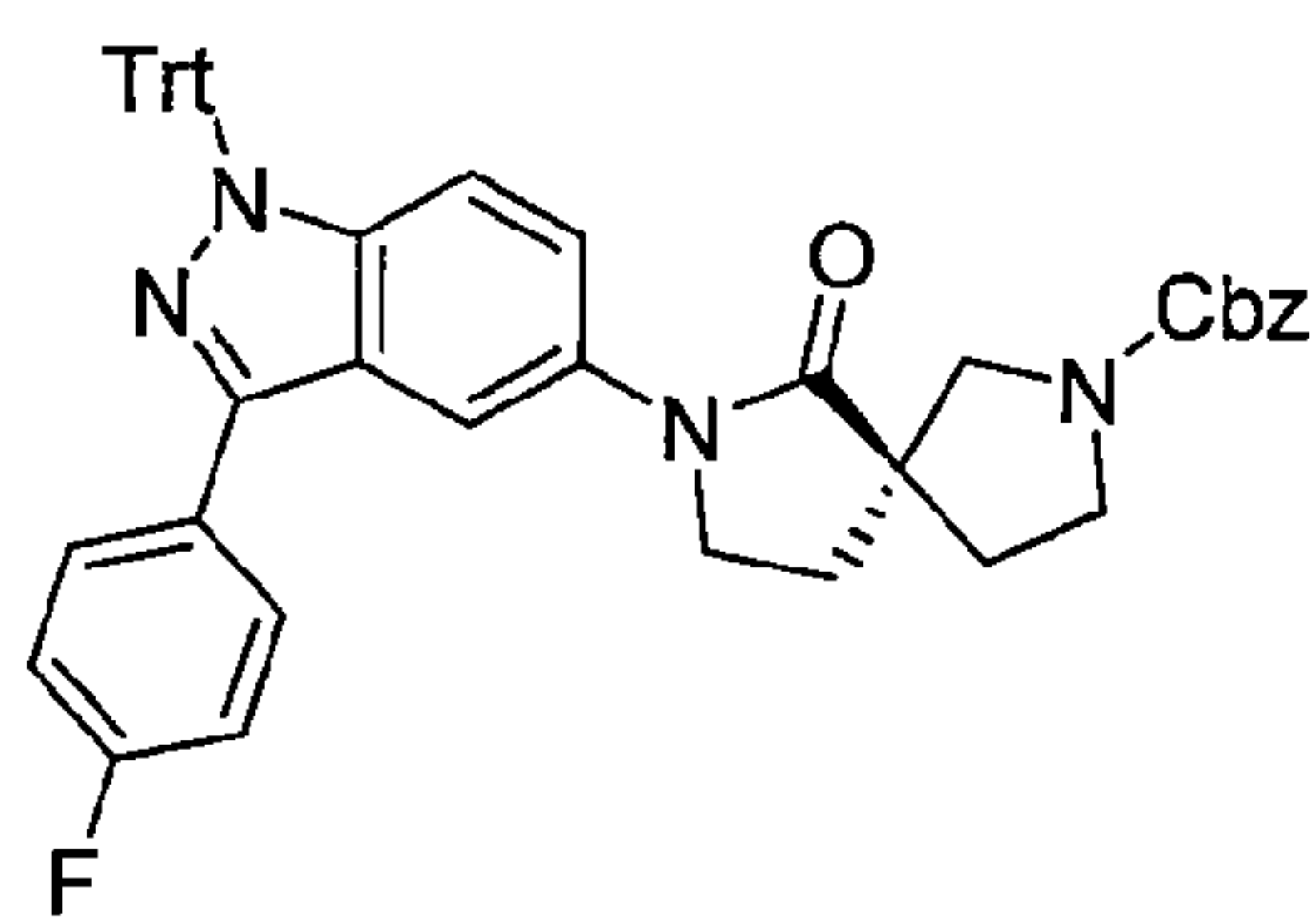


步驟5：(*R*)-7-(3-碘-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯：向冷卻至0℃-5℃之(*R*)-7-(3-碘-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(9.0 g, 17.44 mmol)於乙腈(150 mL)中之攪拌溶液中依序添加碳酸鉀(12.05 g, 87.2 mmol)、三苯甲基氯(18.68 g, 67.04 mmol)。將混合物加熱至70℃維持4 h。反應完成後，添加水(150 mL)。用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取混合物。用水(150 mL)及鹽水(150 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化，得到呈灰白色固體狀之(*R*)-7-(3-碘-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(6.0 g, 8.70 mmol, 產率50%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.41-7.29 (m, 15H), 7.15 (br d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 6.36 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.08 (br d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 3.84 (br t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.56-3.37 (m, 4H), 2.15-2.04 (m, 3H), 1.99-1.90 (m, 1H); $[\alpha]^{25}_{589} = -13.2^\circ$ (C = 0.5, DCM)。LCMS: 759.25 [M+H]⁺。

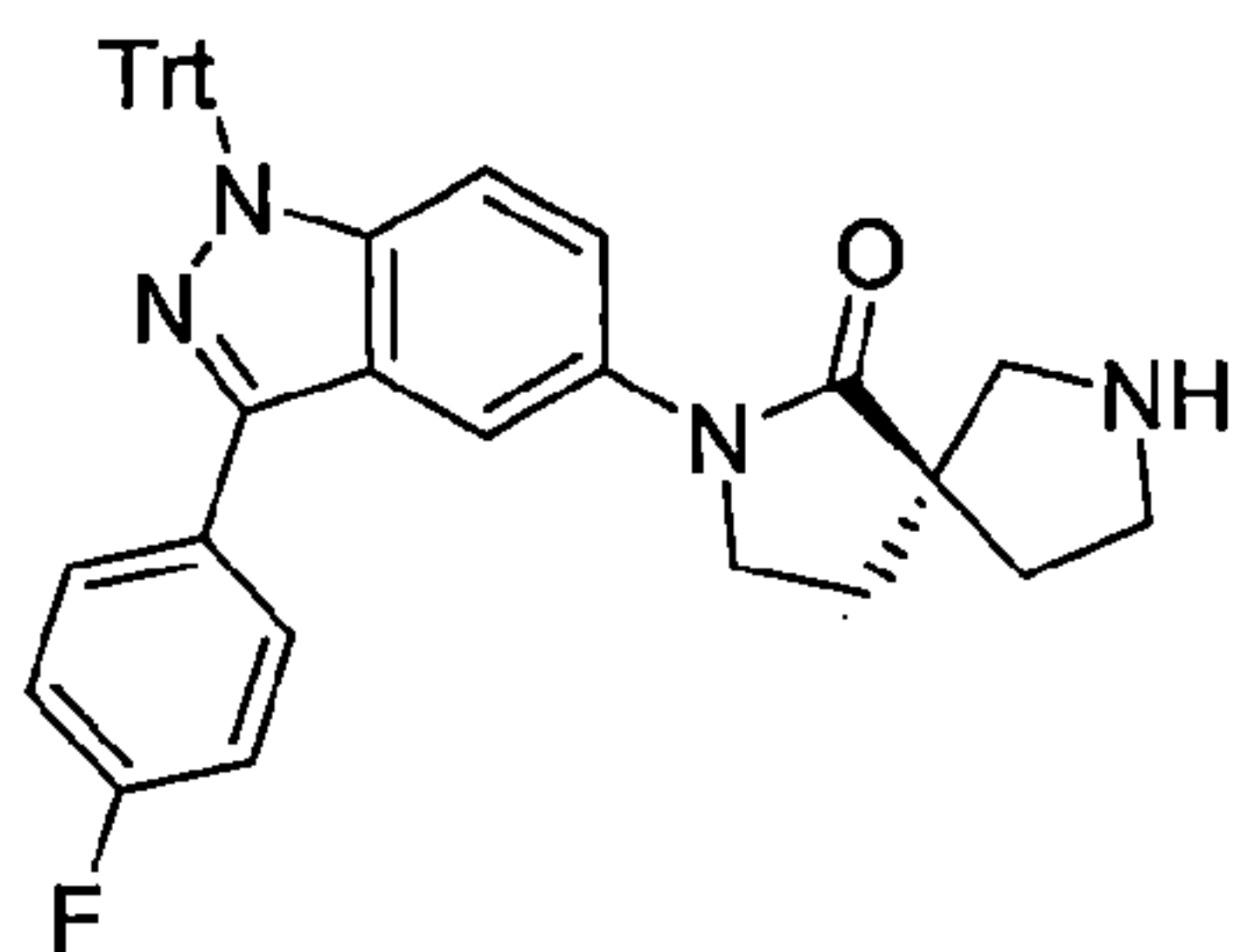
中間物8

(*S*)-2-(3-(4-氟苯基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮





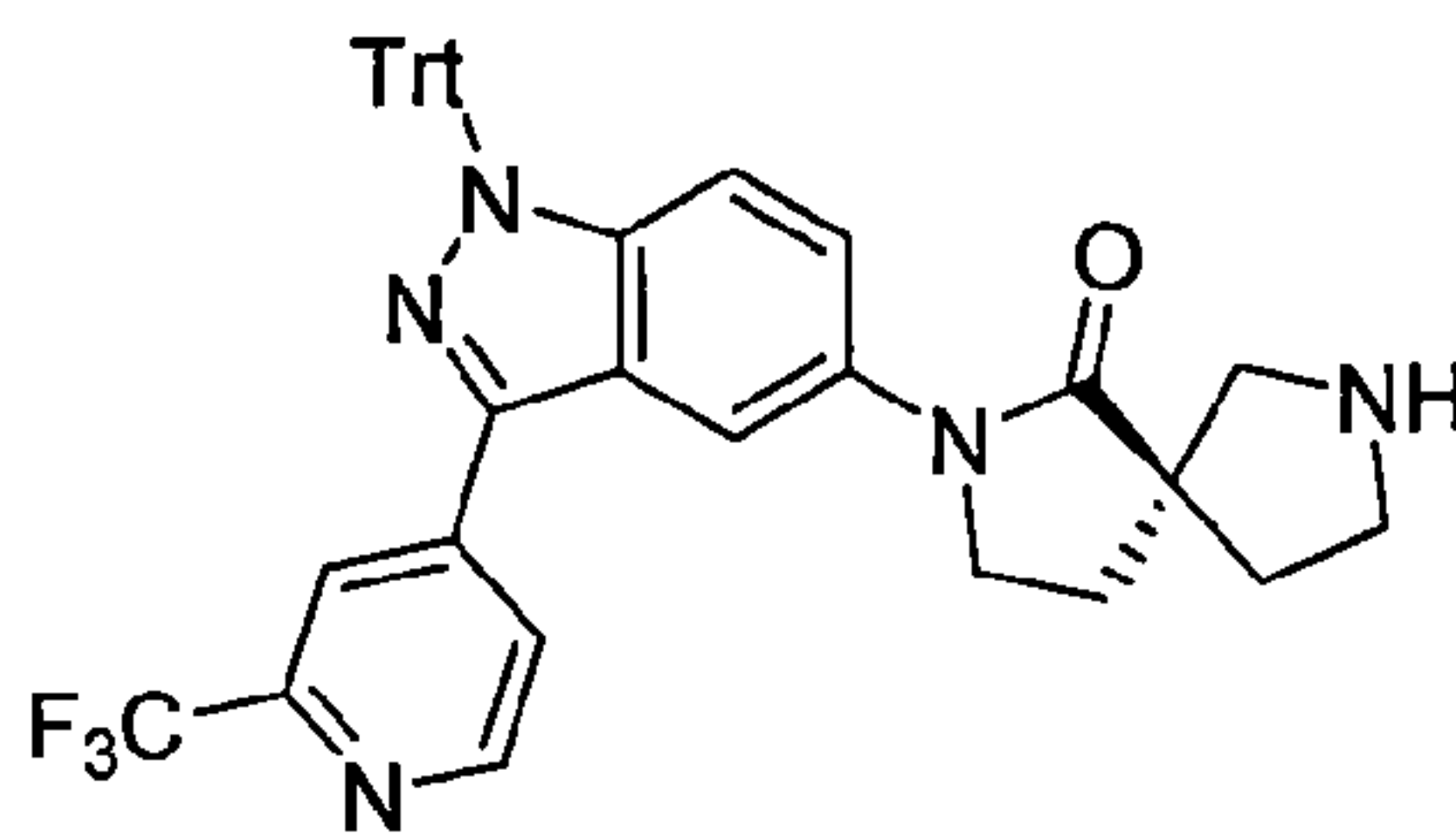
步驟1：(R)-7-(3-(4-氟苯基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯：向(R)-7-(3-碘-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(中間物7) (1.8 g, 2.37 mmol)及2-(4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環(0.398 g, 2.84 mmol)於乙醇:甲苯:水(1:1:1 60 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加碳酸鉀(1.63 g, 11.85 mmol)。使溶液脫氣10 min。添加[1, 1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) DCM錯合物(0.273 g, 0.237 mmol)，且持續脫氣10 min，之後回流3 h。使混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。向濾液中添加冷水。用乙酸乙酯(3×70 mL)萃取混合物。用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化，得到(R)-7-(3-(4-氟苯基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(1.5 g, 2.06 mmol, 產率87%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.87 (br dd, *J* = 5.9, 8.3 Hz, 2H), 7.42-7.28 (m, 17H), 7.22 (br d, *J* = 7.3 Hz, 6H), 6.45 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.08 (br d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 3.87 (br t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.58-3.37 (m, 4H), 2.16-2.04 (m, 3H), 1.98-1.88 (m, 1H). $[\alpha]^{25}_{589} = -14.4^{\circ}$ (C = 0.5, DCM)。LCMS: 727.29 [M+H]⁺。

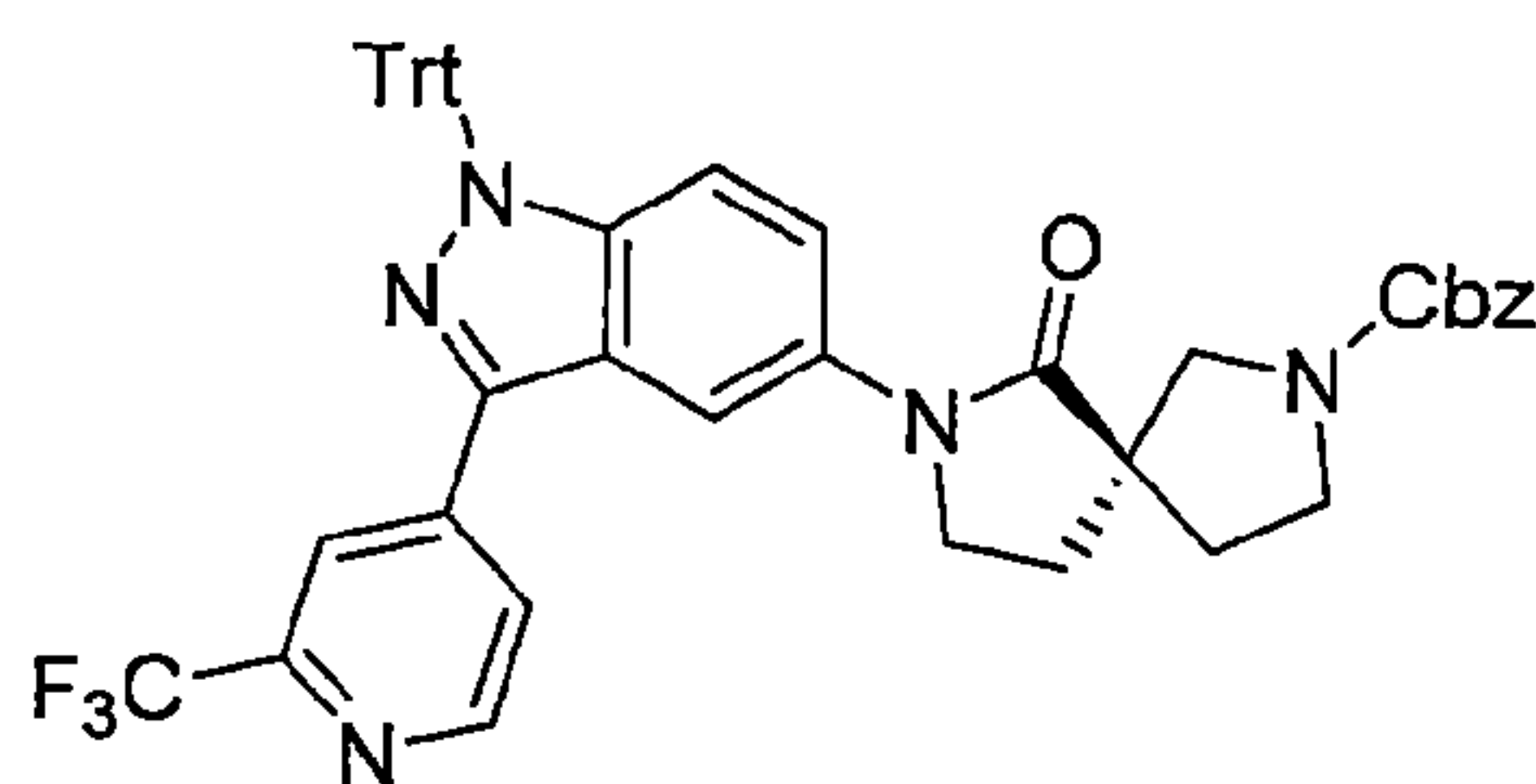


步驟 2： (S)-2-(3-(4-氟苯基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮：向(R)-7-(3-(4-氟苯基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(0.5 g, 0.688 mmol)於甲苯(3.44 mL)及甲醇(3.44 mL)中之溶液中添加HCl水溶液(1.720 mL, 3.44 mmol)。溶液經氮氣/真空循環(3循環脫氣。添加Pd/C(0.073 g, 0.069 mmol)，且圓底燒瓶裝備氫氣球。在25°C下攪拌混合物隔夜。完成時，混合物經由矽藻土過濾且用甲醇洗滌。移除溶劑，得到呈淡黃色泡沫體之(S)-2-(3-(4-氟苯基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮鹽酸鹽(0.46 g, 0.776 mmol, 產率113%)。此物質未經進一步純化即可使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 11H), 7.23-7.21 (m, 6H), 6.47 (d, 2H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.37-3.26 (m, 4H), 2.16-2.05 (m, 4H)。LCMS: 593.30 [M+H]⁺。

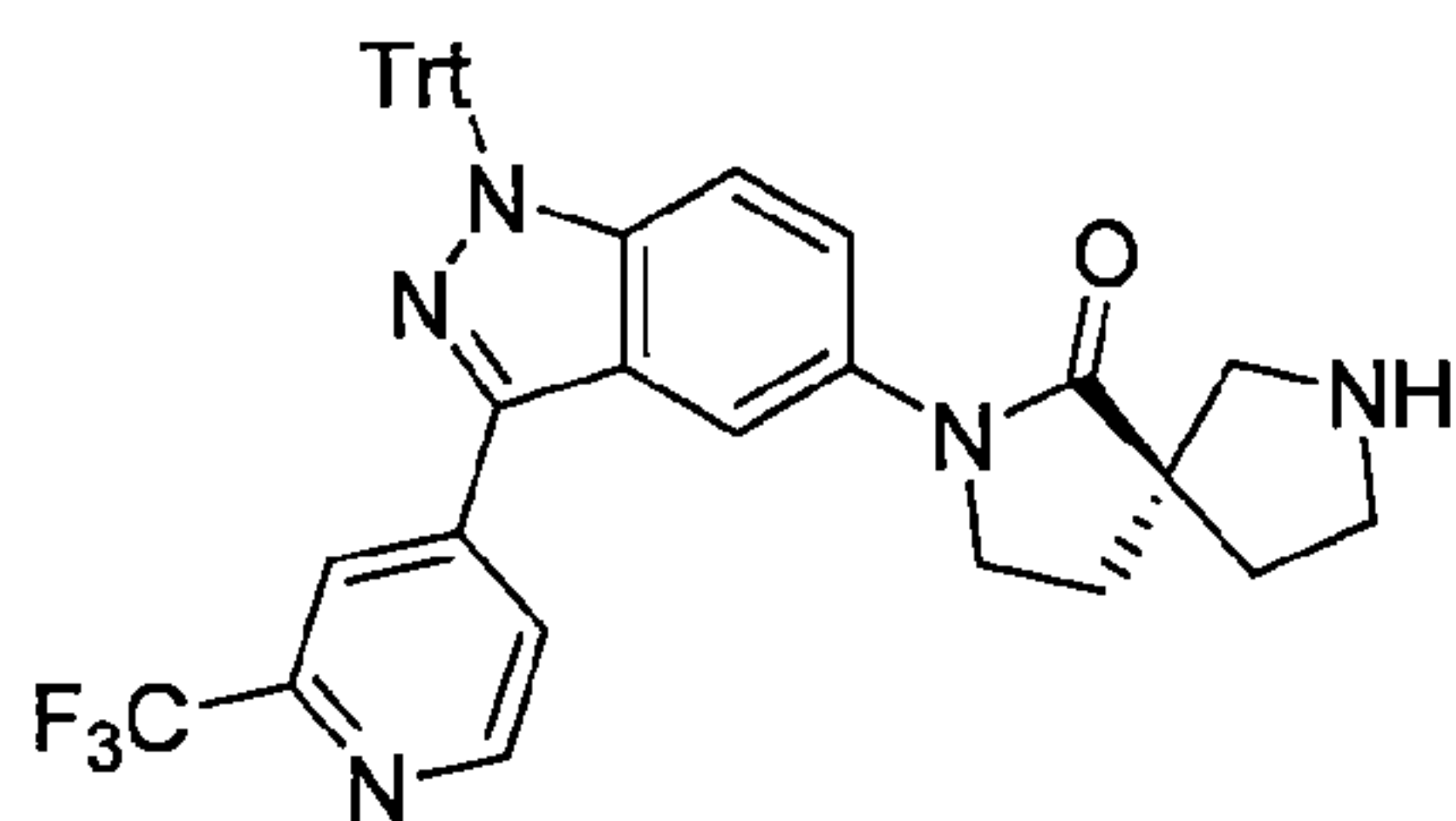
中間物9

(S)-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮





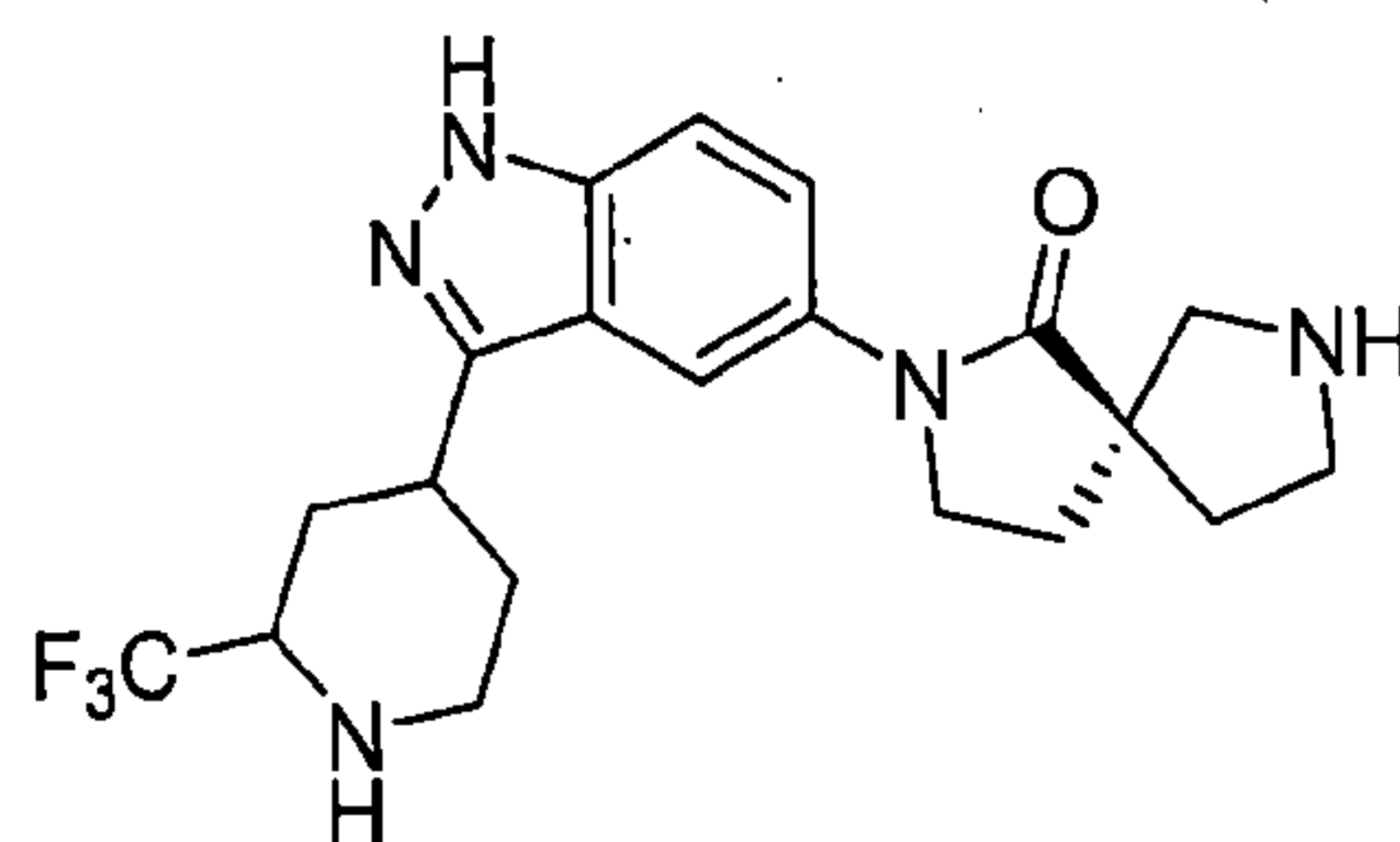
步驟1：(R)-6-側氧基-7-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯：向(R)-7-(3-碘-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(中間物7) (1.88 g, 2.489 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-噁二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶於乙醇:甲苯:水(1:1:1 60 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加碳酸鉀(2.14 g, 15.55 mmol)。使溶液脫氣10 min。添加肆(三苯基膦)鈣(0)(0.360 g, 6.311 mmol)，且使溶液再脫氣10 min，之後回流3 h。使混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。向濾液中添加冷水，且用乙酸乙酯(3×70 mL)萃取混合物。用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗化合物藉由格雷斯管柱層析(grace column chromatography)(87%乙腈於0.1%甲酸水溶液中)純化，得到(R)-6-側氧基-7-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(1.1 g, 1.41 mmol, 產率45%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24-8.12 (m, 2H), 7.52 (br d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 14H), 7.19 (dd, *J* = 1.8, 7.7 Hz, 6H), 6.49 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 3.92 (br t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.63-3.37 (m, 4H), 2.20-2.05 (m, 3H), 2.01-1.89 (m, 1H); $[\alpha]_{589}^{25} = -15.2^{\circ}$ (C = 0.5, DCM)。LCMS: 778.39 [M+H]⁺。



步驟2：(S)-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮：遵循針對中間物8所述之程序在步驟3中使用(R)-6-側氧基-7-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯製備標題化合物。
LCMS: 644.25 [M+H]⁺。

中間物10

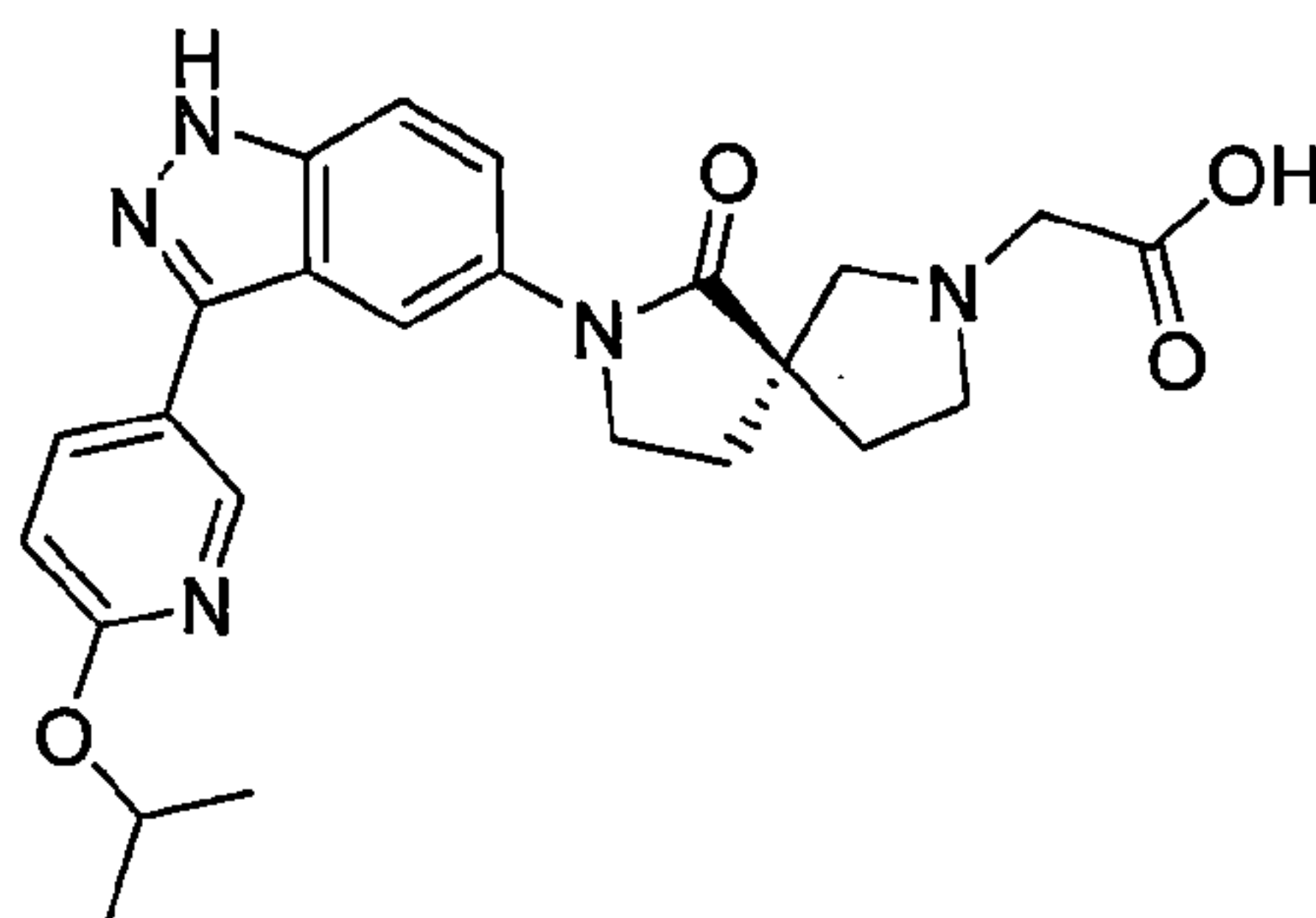
(5S)-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

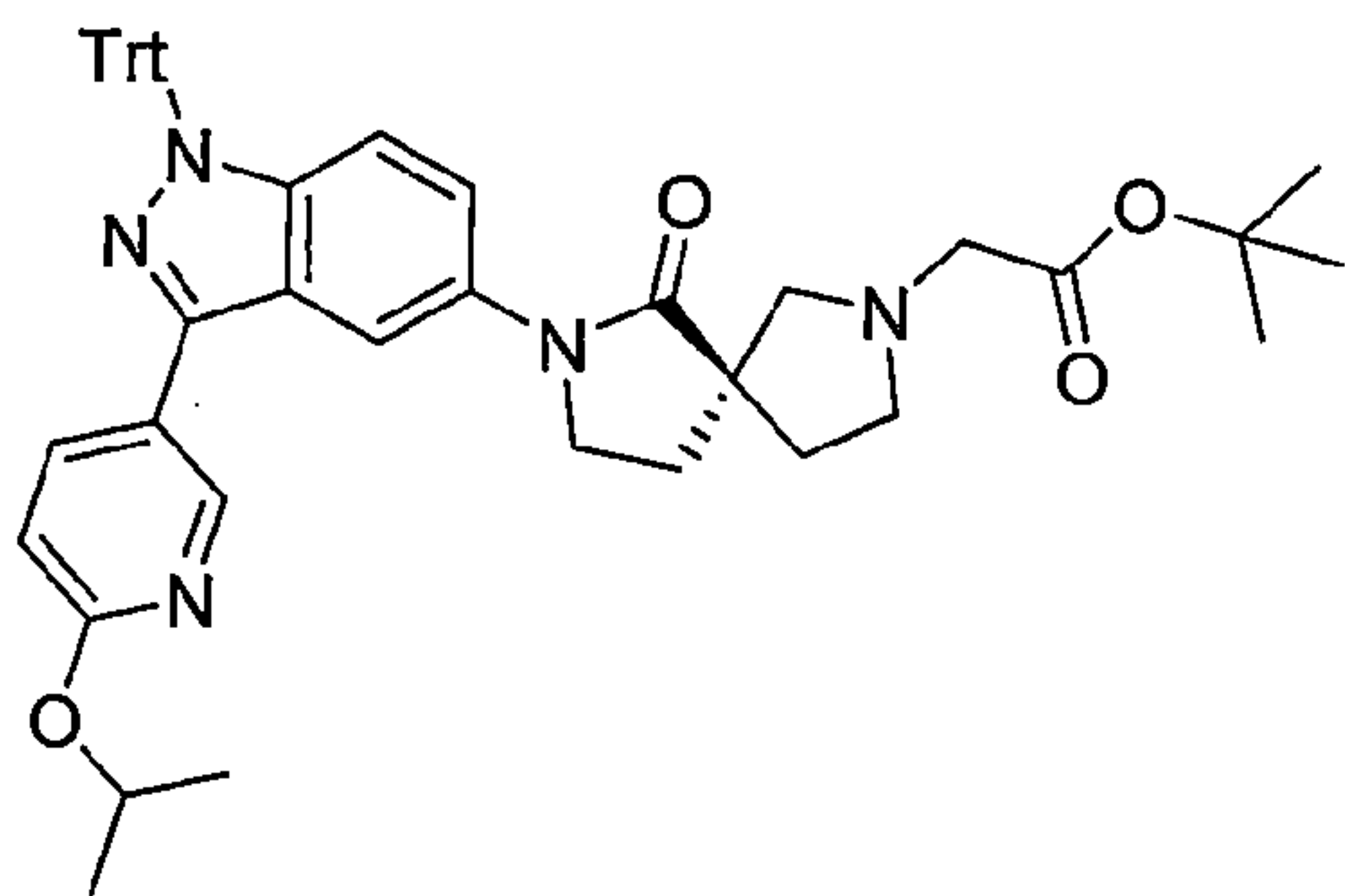


遵循針對中間物9所述之程序在步驟2中使用(R)-6-側氧基-7-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯及HCl水溶液(10當量)製備標題化合物。
LCMS: 408.10 [M+H]⁺。

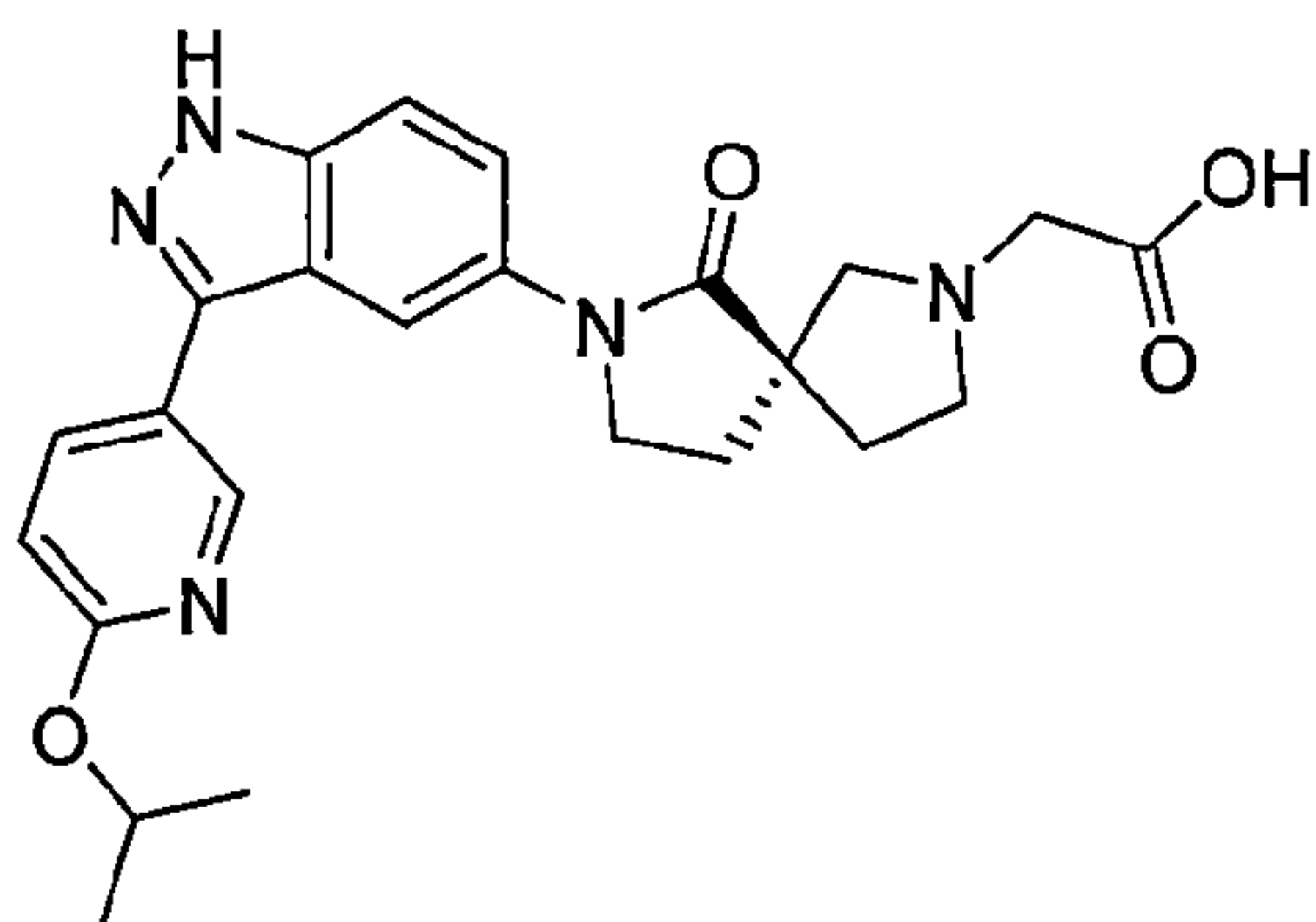
中間物11

(S)-2-(7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙酸





步驟1：(S)-2-(7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙酸第三丁酯：在0℃下向(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(0.17 g, 0.268 mmol)於乙腈(2.68 mL)中之懸浮液中經由注射器依序添加純*N,N*-二異丙基乙胺(0.140 mL, 0.805 mmol)、純溴乙酸第三丁酯(0.040 mL, 0.268 mmol)。添加完成之後，在0℃下攪拌混合物1小時。將混合物裝入分液漏斗中，用水和鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗物質，經矽膠管柱用0-5% MeOH於DCM中溶離來純化，得到(S)-2-(7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙酸第三丁酯(0.08 g, 0.107 mmol, 產率39.9%)。LCMS: 692.3 [M-*tert*-Bu+H]⁺。

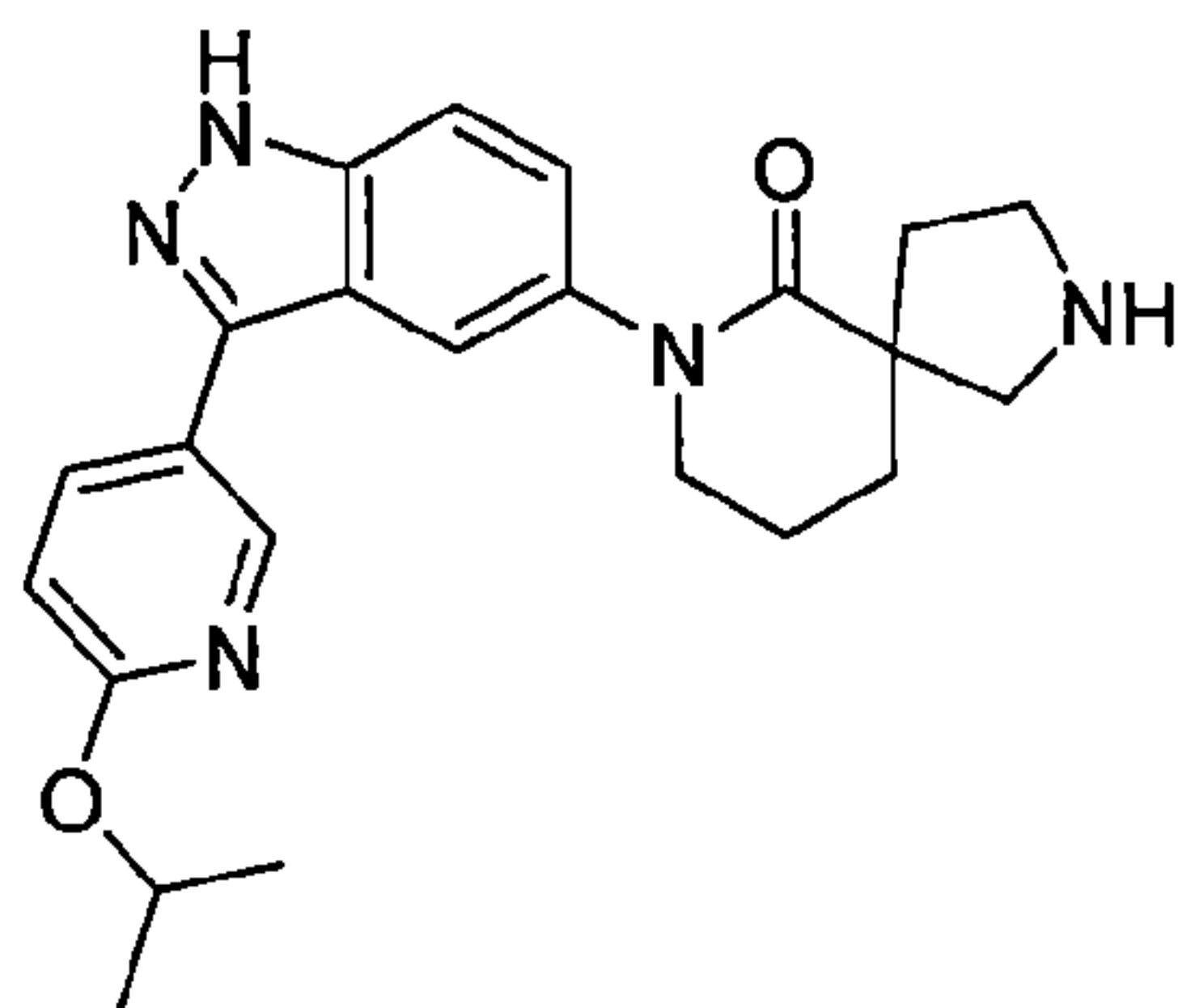


步驟2：(S)-2-(7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙酸：在25℃下攪拌(S)-2-(7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙酸第三丁酯(0.08 g, 0.107 mmol)於DCM (0.713 mL)、TFA(0.238 mL)及水(0.119 mL)之混合物中之懸浮液中隔夜。完成時，經旋轉蒸發器移除溶劑得到粗產物。此粗物質未經進一步純化即可使

用。LCMS: 450.20 $[M+H]^+$ 。

中間物12

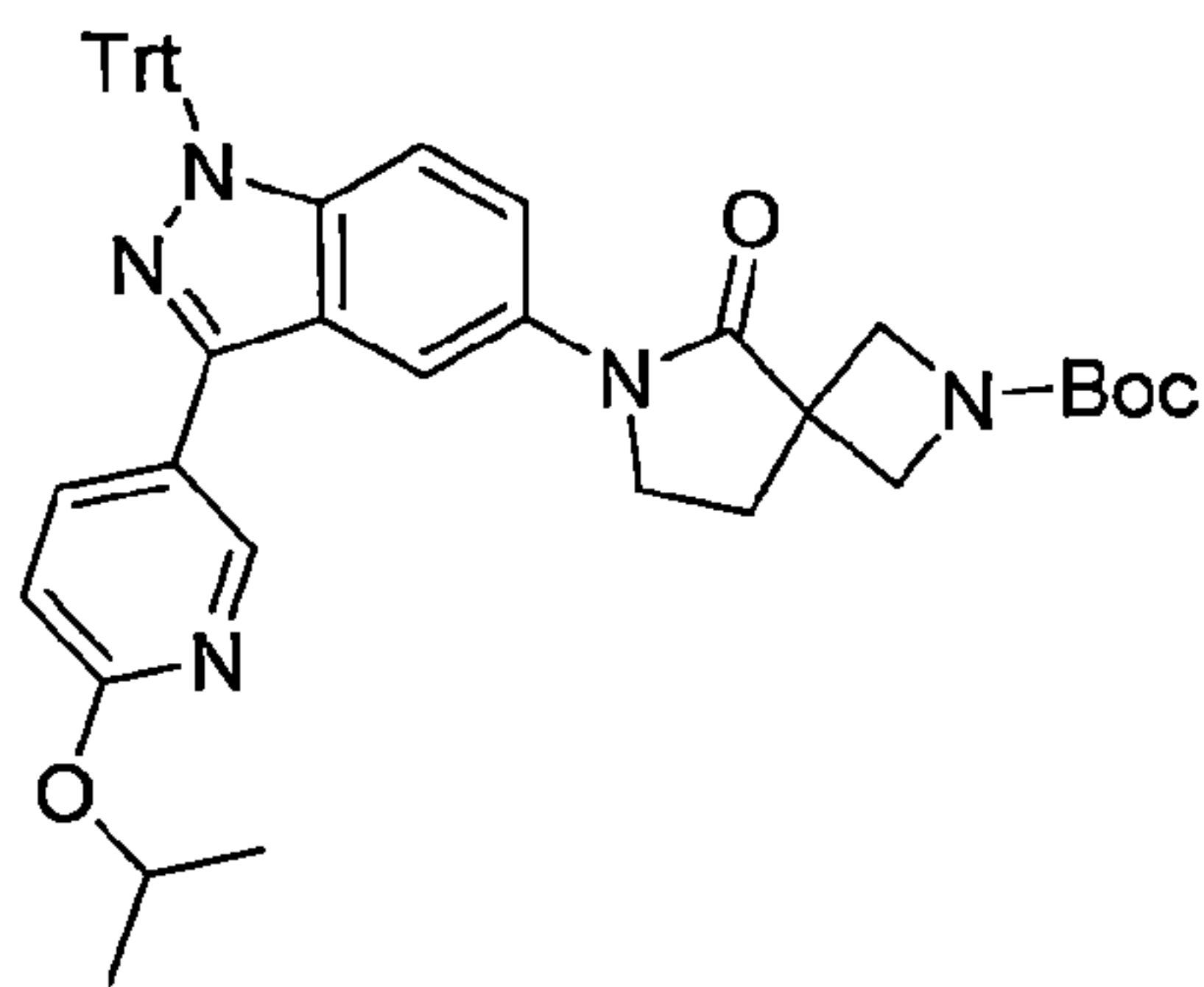
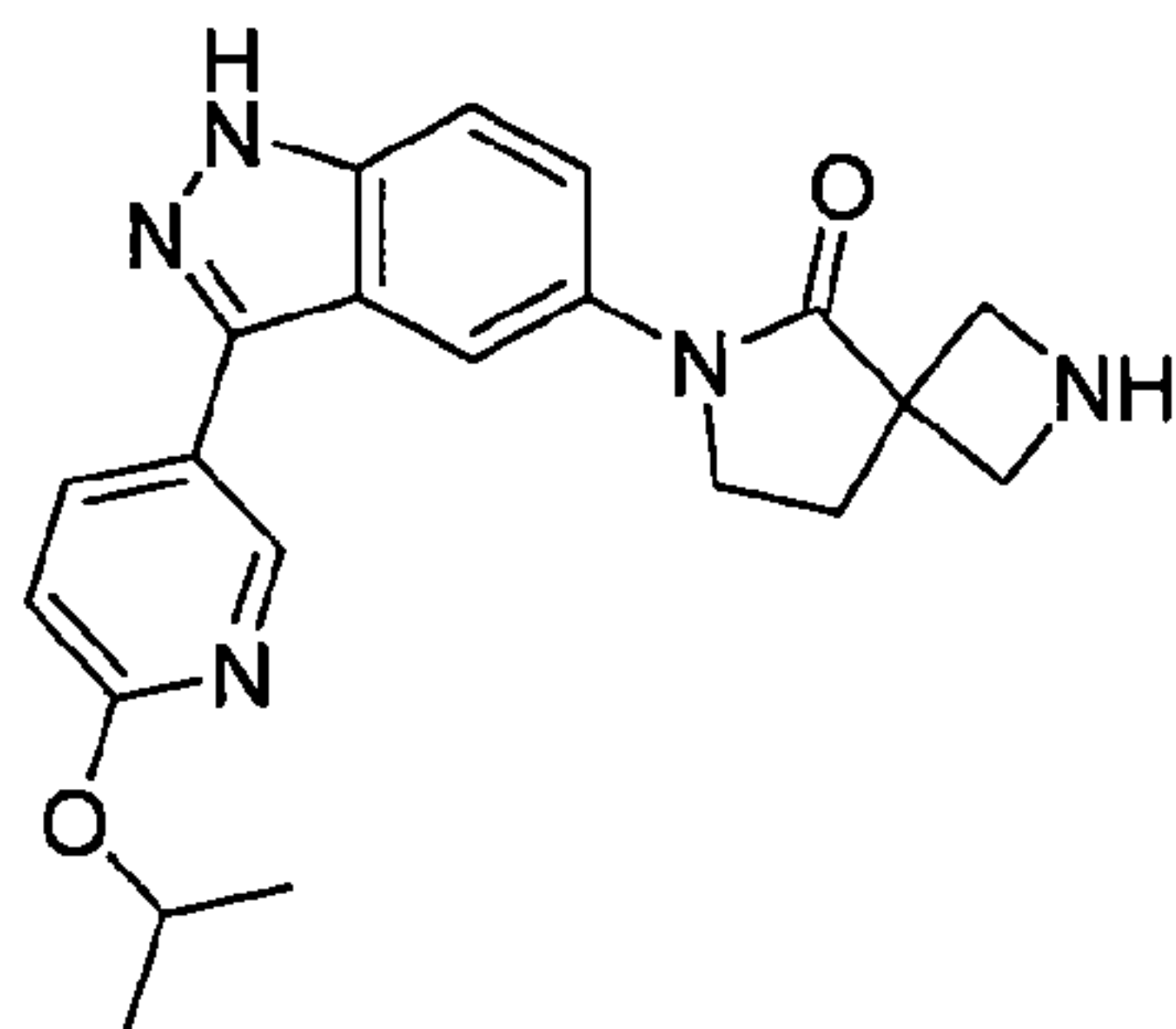
7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-6-酮



遵循針對中間物4所述之程序使用中間物2及6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸第三丁酯製備標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.33 (s, 1H), 8.90 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.33-5.30 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 3H), 3.03 (d, 1H), 2.47-2.45 (m, 3H), 1.99-1.93 (m, 5H), 1.33 (d, 6H); LCMS: 406.20 $[M+H]^+$ 。

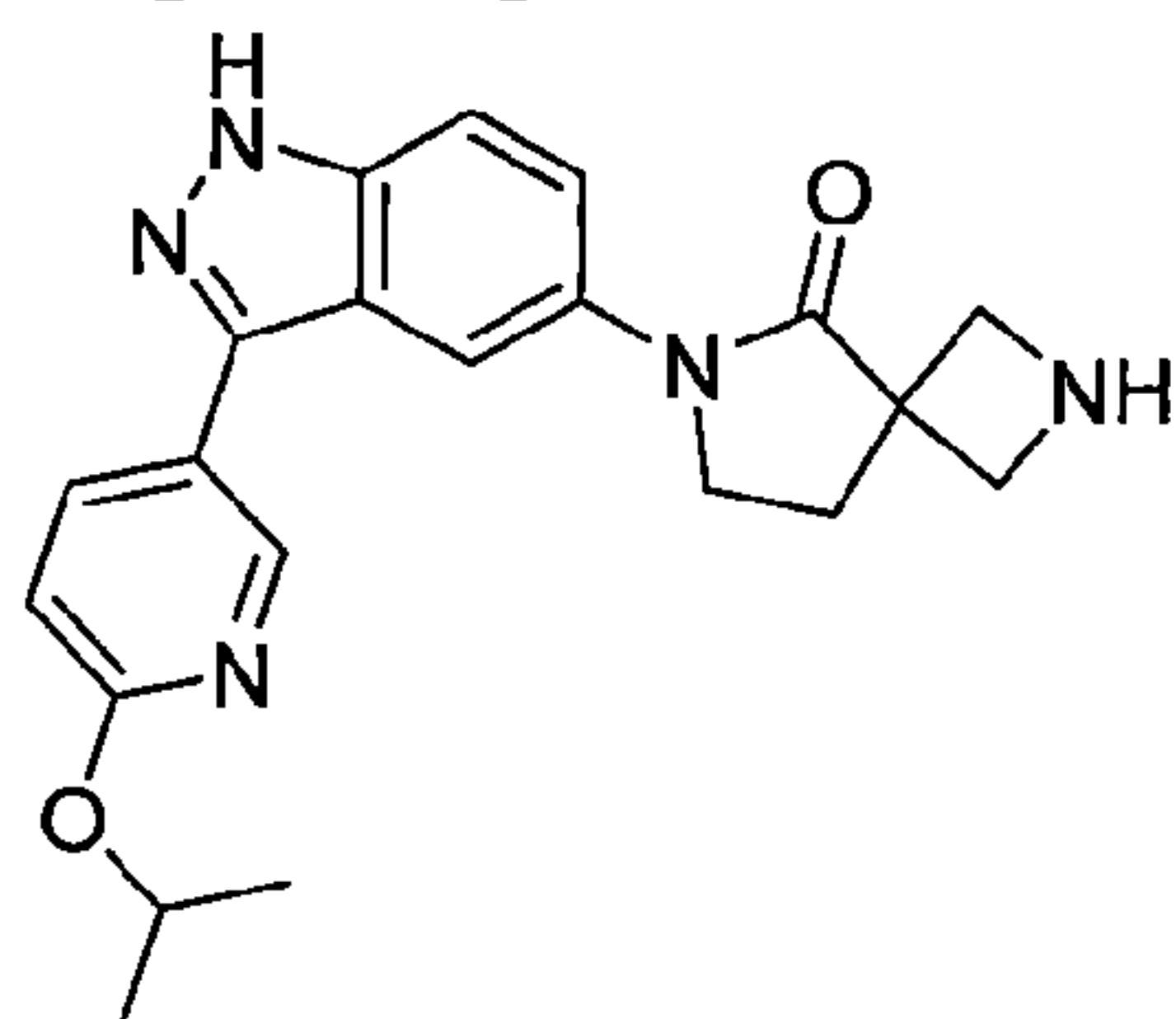
中間物13

6-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮



步驟1：6-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-5-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯：經真空/ N_2 循環

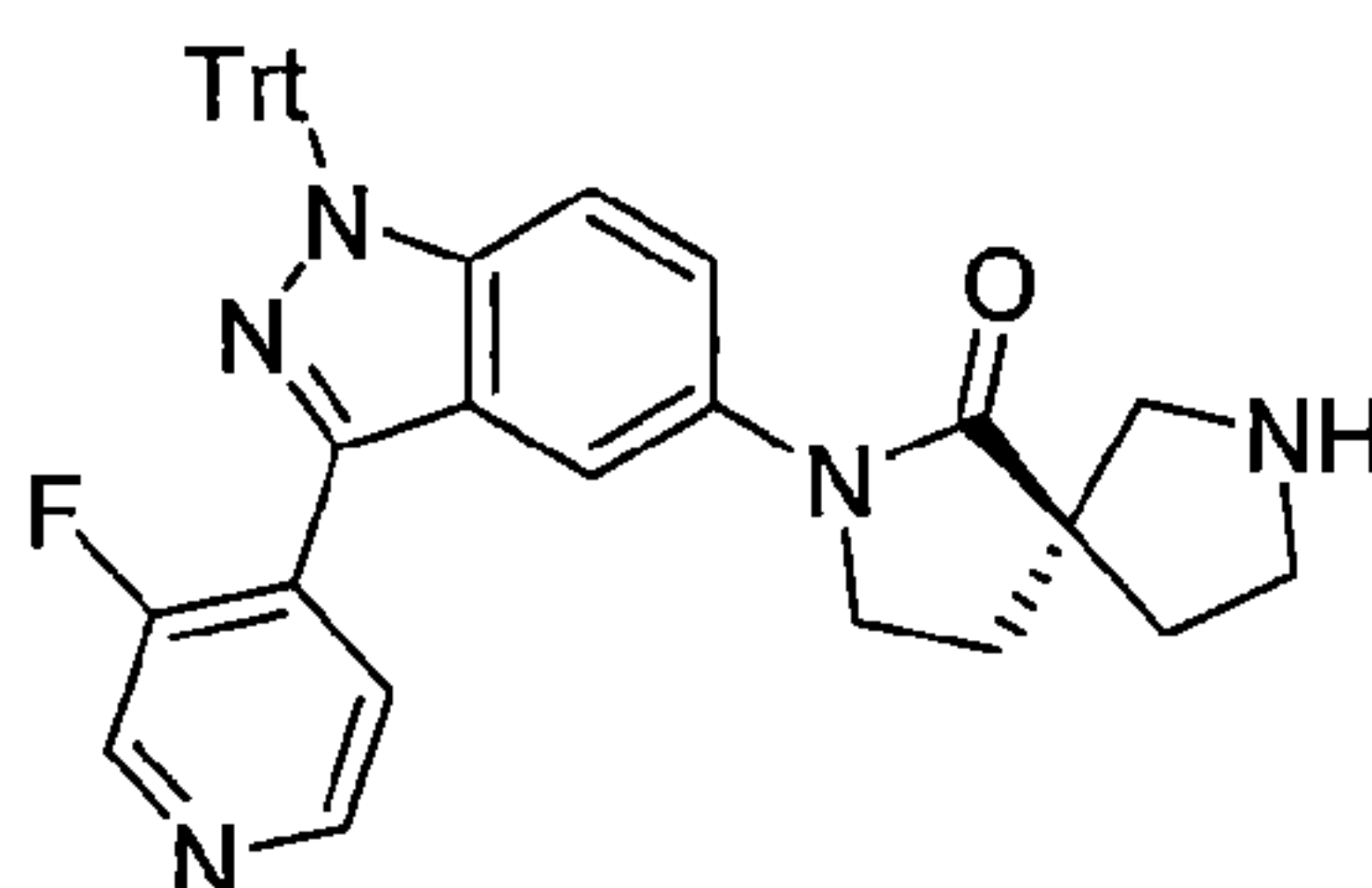
(3×)使5-碘-3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶(0.687 g, 1.105 mmol)、5-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯(0.25 g, 1.105 mmol)、碘化銅(I)(0.042 g, 0.221 mmol)、磷酸鉀(0.469 g, 2.210 mmol)於DMSO (2.210 mL)中之混合物脫氣。將小瓶密封且在110℃下加熱隔夜。完成時，混合物經由矽藻土過濾且用乙酸乙酯洗滌。用水和鹽水洗滌濾液，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗物質，經矽膠管柱分離用0-100% EA於己烷中來純化，得到6-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-5-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯(0.78 g, 1.084 mmol, 產率98%)。LCMS: 720.30 [M+H]⁺.



步驟2：6-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮：遵循針對中間物4所述之程序使用6-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-5-側氧基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯製備標題化合物。LCMS: 378.20 [M+H]⁺。

中間物14

(S)-2-(3-(3-氟吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

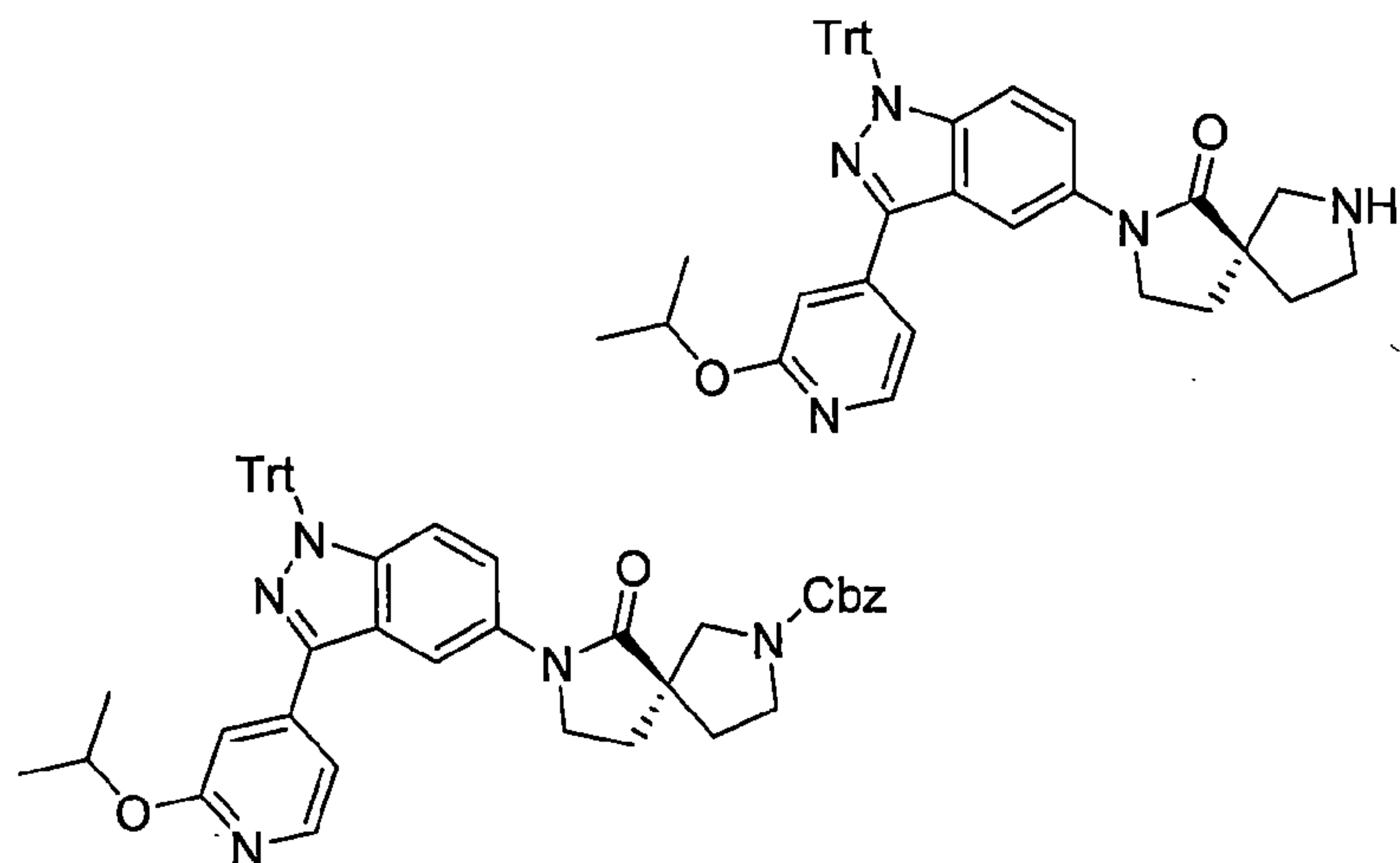


遵循針對中間物8所述之程序在步驟1中使用(R)-7-(3-碘-1-三苯甲

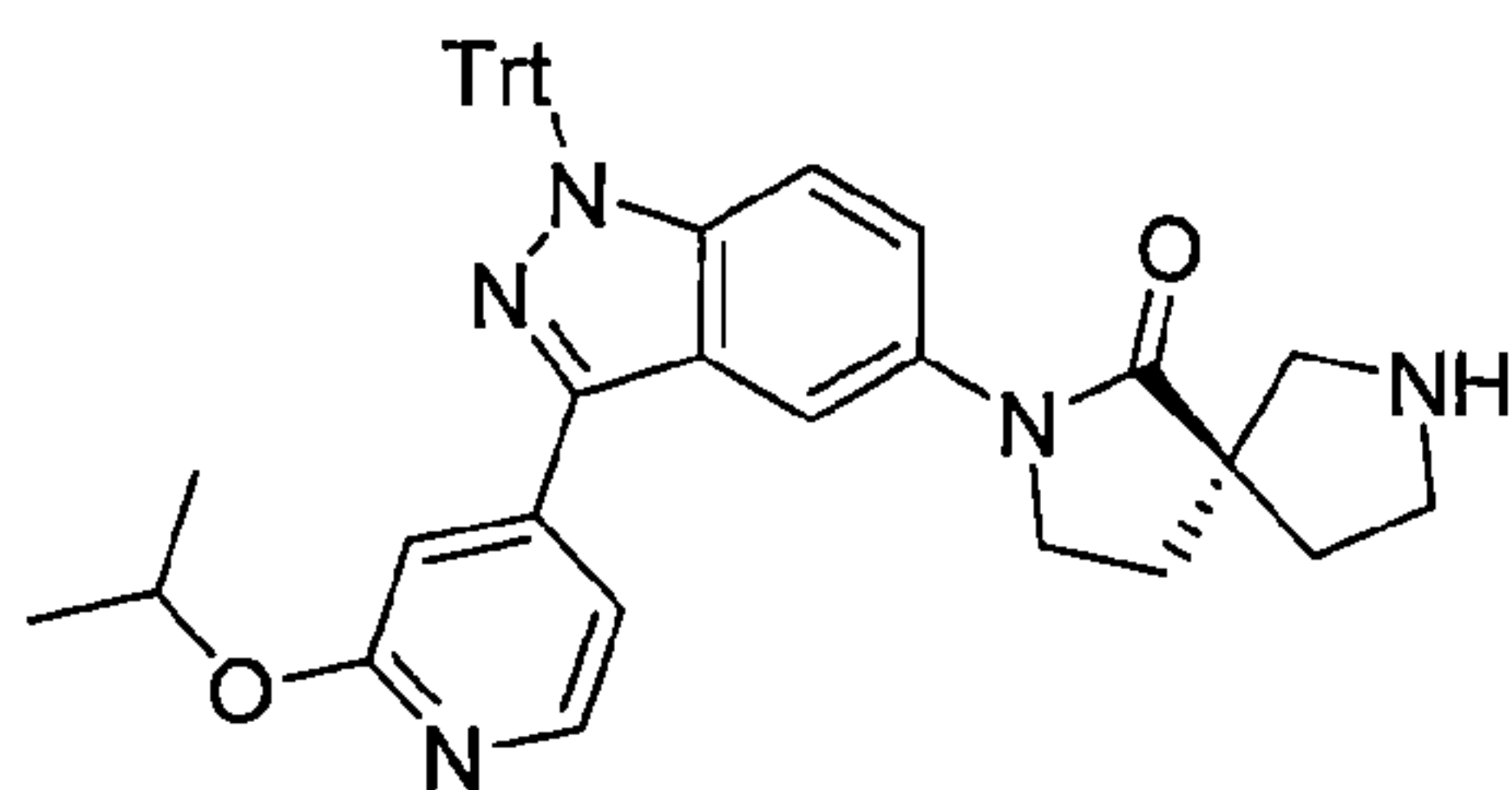
基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(中間物7)及3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶製備標題化合物。LCMS: 594.30 $[M+H]^+$ 。

中間物15

(S)-2-(3-(2-異丙氧基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



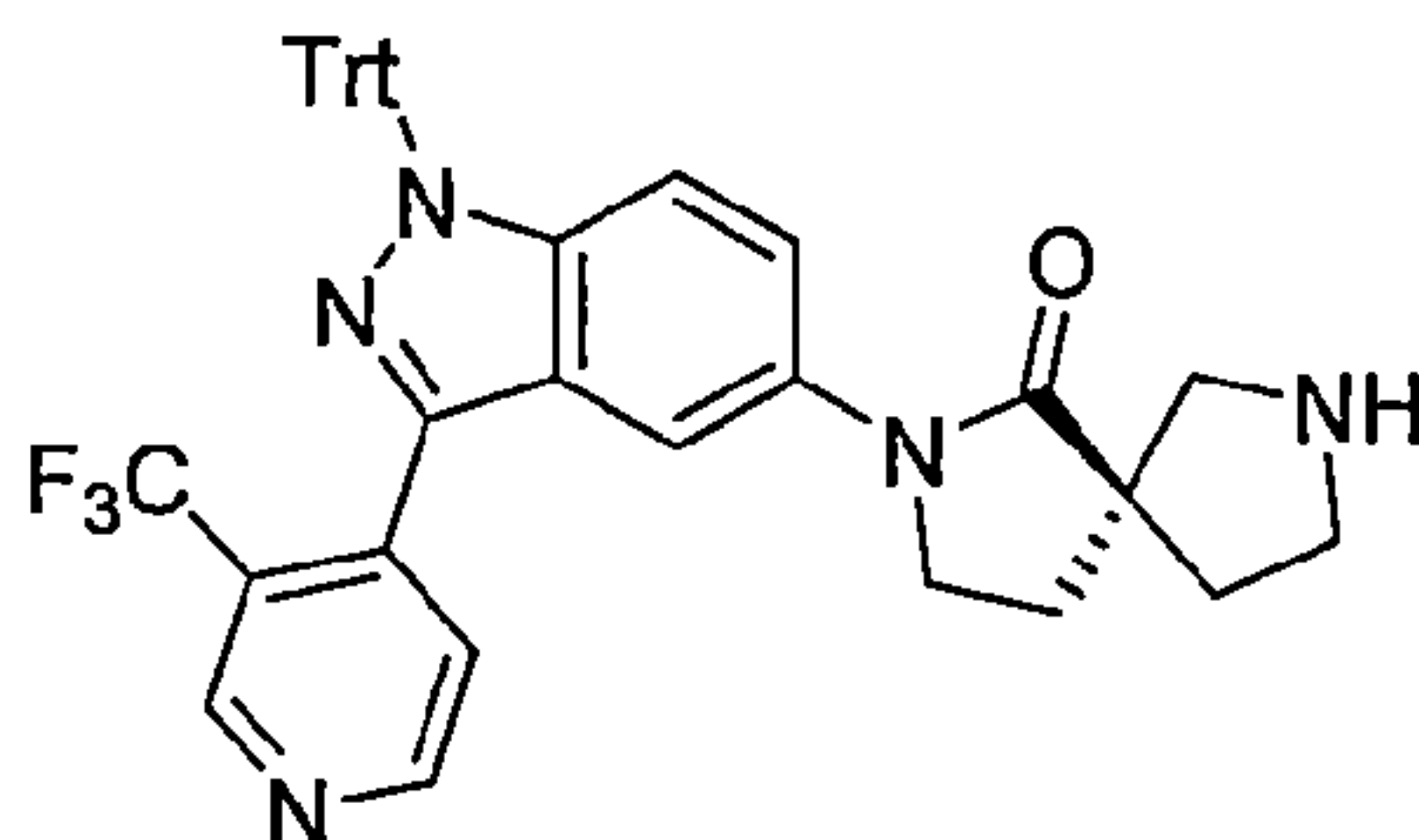
步驟1：(R)-7-(3-(2-異丙氧基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯：經真空/ N_2 循環(3×)使(R)-7-(3-碘-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(中間物7) (0.3 g, 0.395 mmol)、2-異丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶(0.104 g, 0.395 mmol)、 $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (0.028 g, 0.040 mmol)及碳酸鉍(0.258 g, 0.791 mmol)於DME (1.797 mL)及水(0.180 mL)中之混合物脫氣。在100℃下加熱混合物3 h。完成時，用水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗物質，經矽膠管柱用0-100%乙酸乙酯於己烷中溶離來純化，得到呈淡黃色泡沫體之(R)-7-(3-(2-異丙氧基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(0.3 g, 0.391 mmol, 產率99%)。LCMS: 768.30 $[M+H]^+$ 。



步驟2：(S)-2-(3-(2-異丙氧基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮：遵循針對中間物8所述之程序在步驟2中使用(R)-7-(3-(2-異丙氧基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯製備標題化合物。LCMS: 634.30 $[M+H]^+$ 。

中間物16

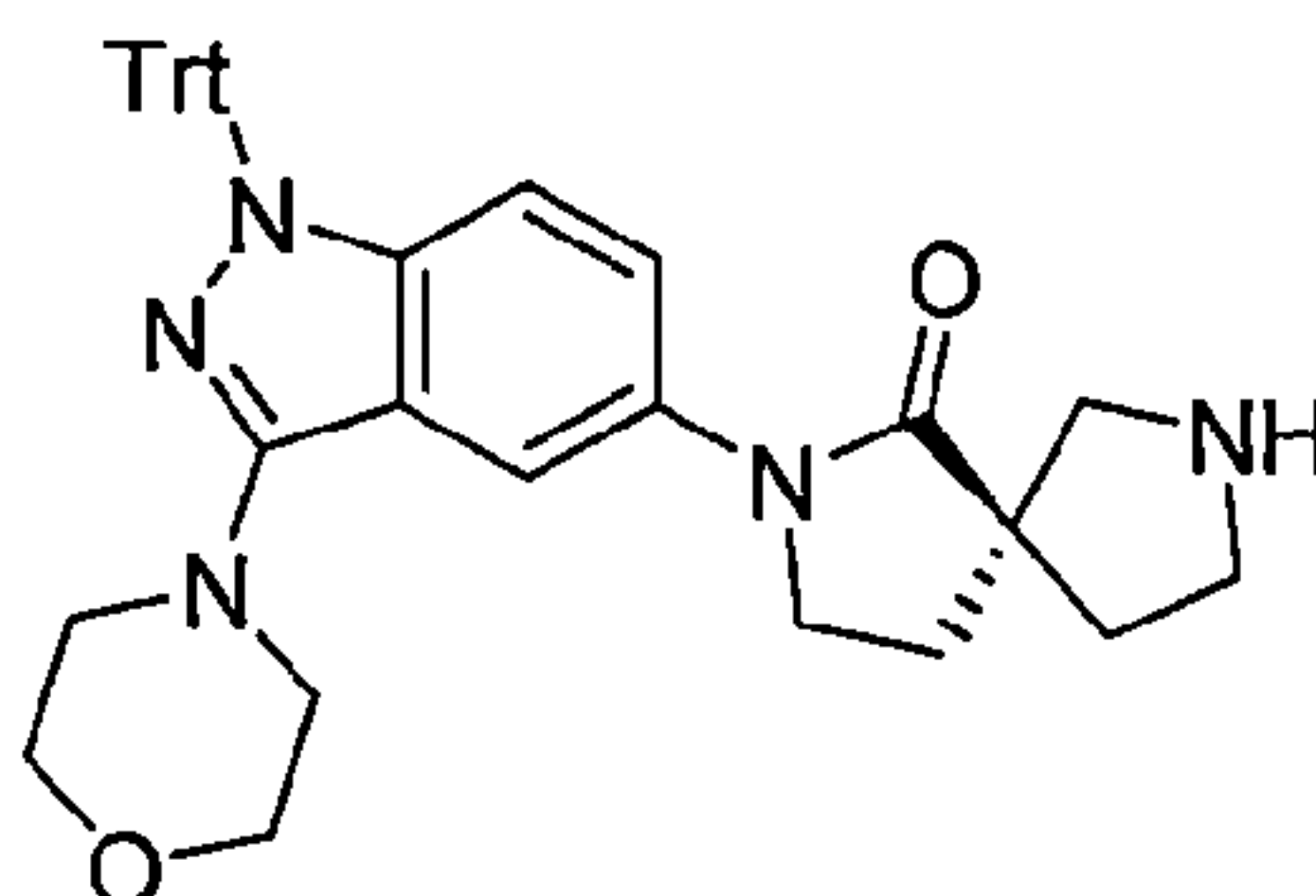
(S)-2-(3-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

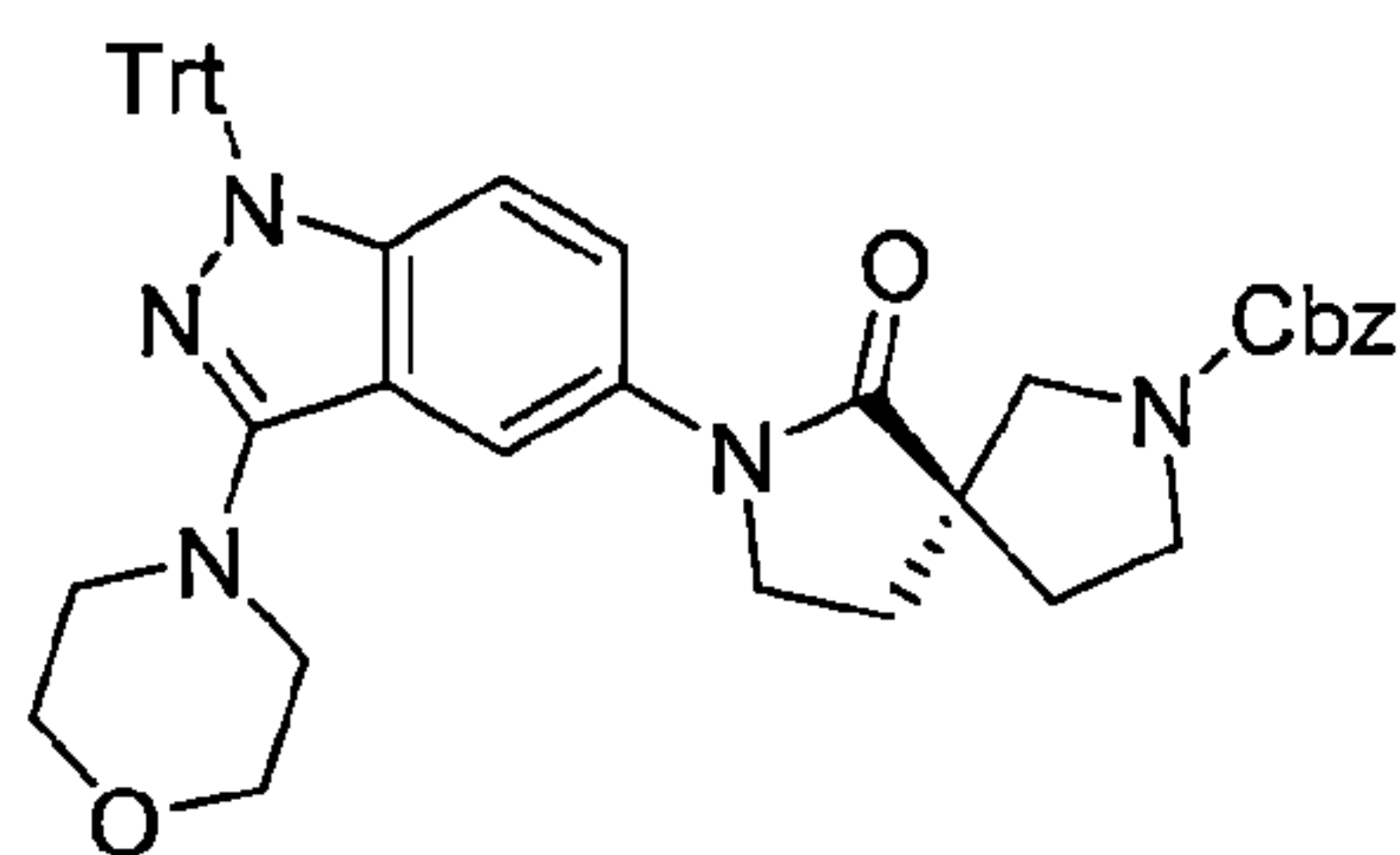


遵循針對中間物15所述之程序在步驟1中使用(R)-7-(3-碘-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(中間物7)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶製備標題化合物。LCMS: 644.30 $[M+H]^+$ 。

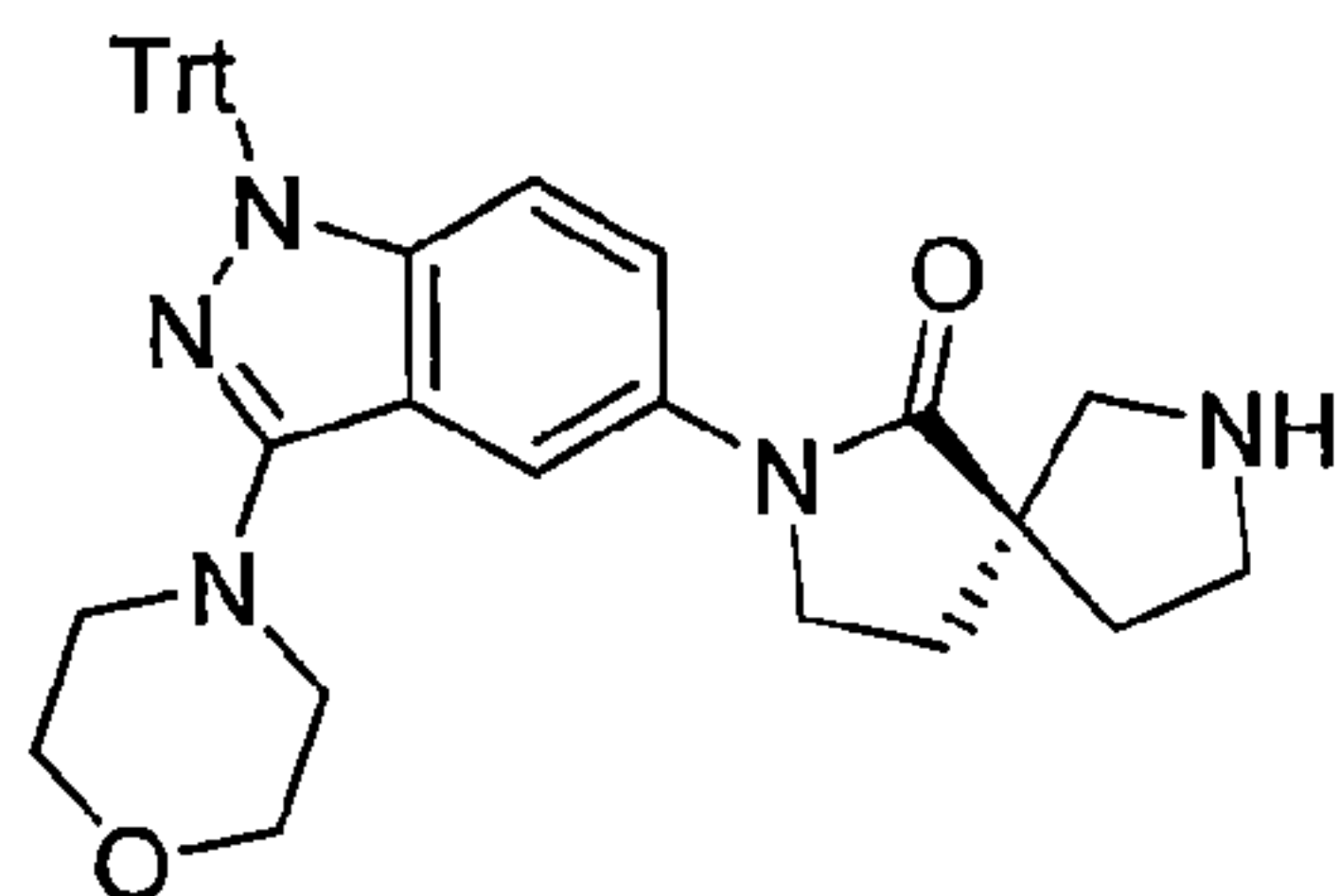
中間物17

(S)-2-(3-(N-嗎啉基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮





步驟1：*(R)*-7-(3-(*N*-嗎啉基)-1-三苯甲基-1*H*-吡唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯：經真空/ N_2 循環(3×)使*(R)*-7-(3-碘-1-三苯甲基-1*H*-吡唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(0.5 g, 0.659 mmol)、嗎啉(0.287 g, 3.30 mmol)、二乙醯氧基鈹(0.015克, 0.066 mmol)、(9,9-二甲基-9*H*-二苯并呖喃-4,5-二基)雙(二苯基磷)(0.076 g, 0.132 mmol)及碳酸鉍(0.429 g, 1.318 mmol)於二噁烷(6.59 mL)中之混合物脫氣。在100℃下加熱混合物隔夜。完成時，使混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗物質，經矽膠管柱用0-100%乙酸乙酯/己烷溶離來純化，得到*(R)*-7-(3-(*N*-嗎啉基)-1-三苯甲基-1*H*-吡唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(0.25 g, 0.348 mmol, 產率52.8%)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.88 (br s, 1H), 7.35 (br d, $J = 2.9$ Hz, 4H), 7.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 15H), 7.11 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 3.89-3.64 (m, 7H), 3.57-3.41 (m, 3H), 3.36-3.26 (m, 3H), 2.30 (br d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.86 (br s, 1H), 1.31-1.21 (m, 2H)。LCMS: 717.4 $[M+H]^+$ 。

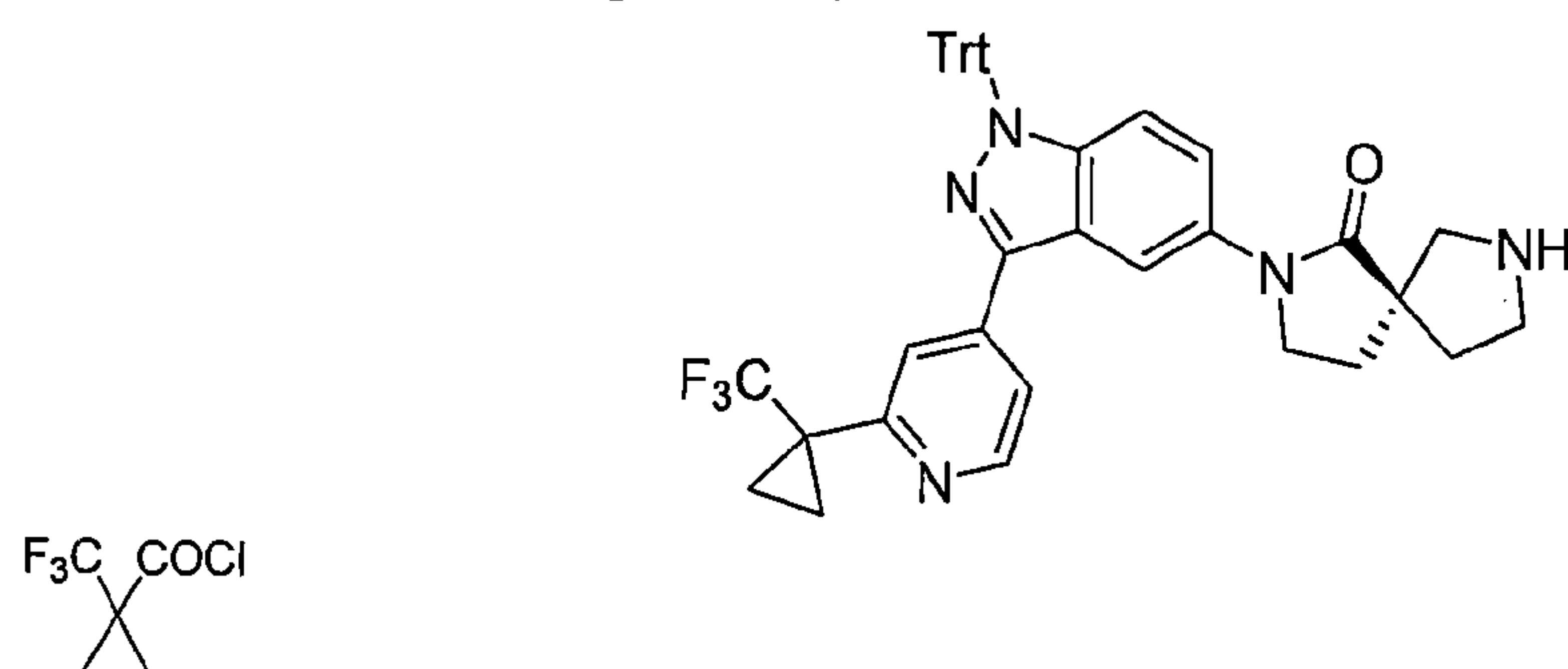


步驟2：*(S)*-2-(3-(*N*-嗎啉基)-1-三苯甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮：向 *(R)*-7-(3-(*N*-嗎啉基)-1-三苯甲基-1*H*-吡唑-5-

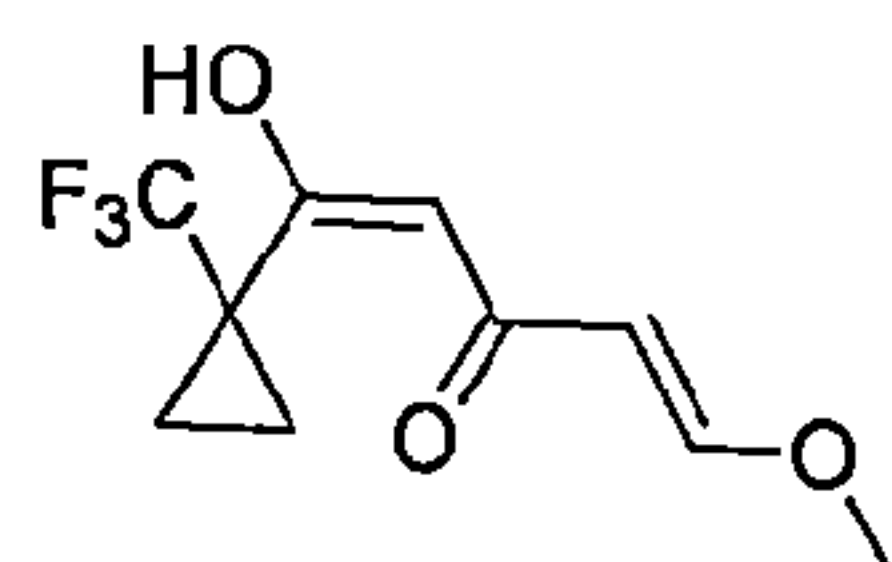
基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(0.500 g, 0.697 mmol)於甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加10%濕Pd/C (500 mg)。在室溫下在氫氣氛圍(20 psi)下攪拌混合物16 h。混合物經由矽藻土過濾，且有機溶離份濃縮為呈灰白色固體狀之(S)-2-(3-(N-嗎啉基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(0.280 g, 0.514 mmol, 產率68%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (br s, 1H), 8.09-7.78 (m, 1H), 7.43-7.01 (m, 16H), 6.30 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.94-3.65 (m, 6H), 3.40-3.02 (m, 8H), 2.31-1.89 (m, 4H)。LCMS: 584.4 [M+H]⁺。

中間物18

(S)-2-(3-(2-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

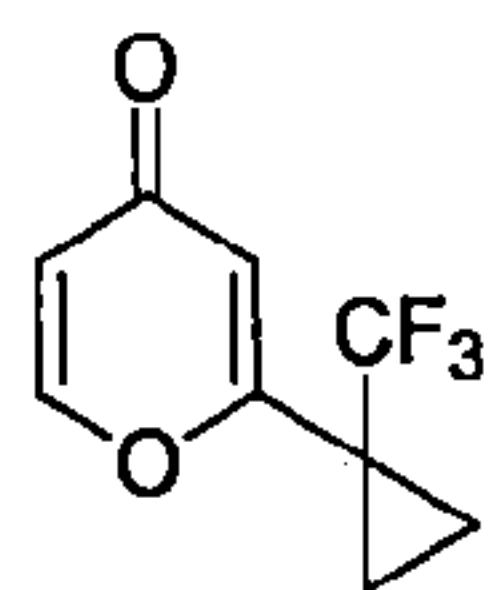


步驟1：1-(三氟甲基)環丙烷甲酰氯：在0℃下向1-(三氟甲基)環丙烷甲酸(3 g, 19.48 mmol)於DCM (30 mL)中之攪拌溶液中添加乙二酰氯(3.3 mL, 38.96 mmol)。在室溫下攪拌混合物1 h。反應完成後，在惰性氛圍下濃縮混合物，得到呈淡黃色膠質固體狀之1-(三氟甲基)環丙烷甲酰氯。粗物質未經進一步純化即用於下一步驟。

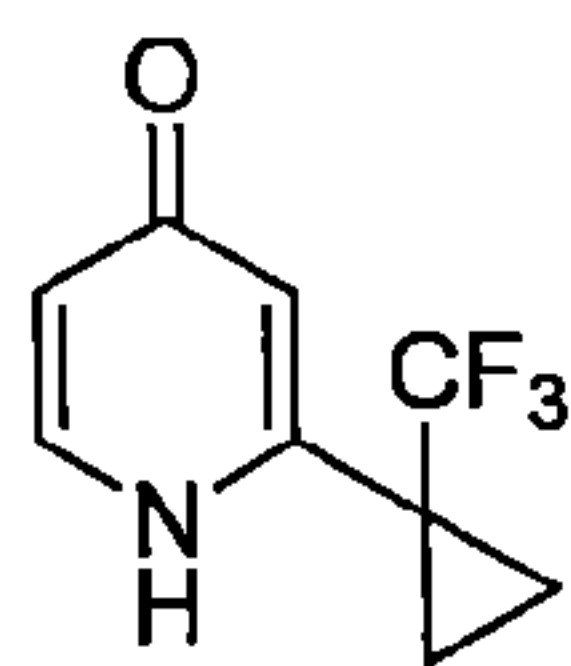


步驟2：1-羥基-5-甲氧基-1-(1-(三氟甲基)環丙基)戊-1,4-二烯-3-酮：在-78℃下向4-甲氧基丁-3-烯-2-酮(640 mg, 6.39 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加於THF (6.4 mL, 6.39 mmol)中之雙

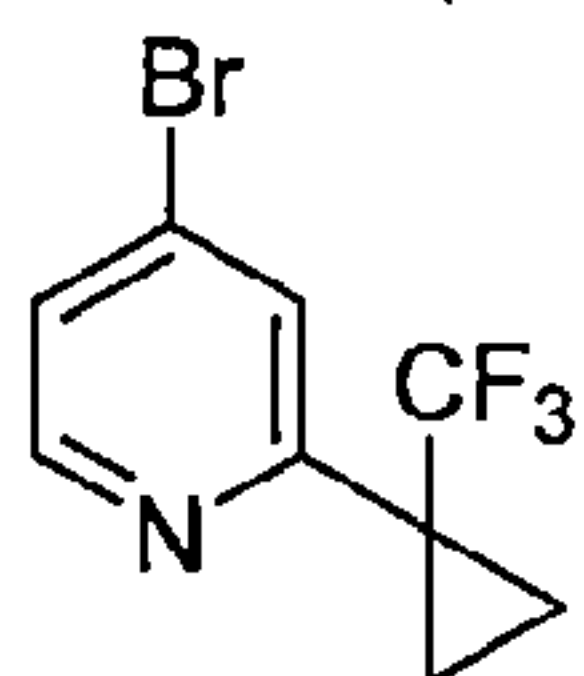
(三甲基矽烷基)胺基鋰，且攪拌混合物1 h。在相同溫度下添加於THF (5 mL)中之1-(三氟甲基)環丙烷甲醯氯(550 mg, 3.19 mmol)且在室溫下持續攪拌16 h。反應完成後，添加氯化銨水溶液(20 mL)。用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取混合物。用水(15 mL)及鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用10%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化，得到呈淡黃色膠質液體狀之1-羥基-5-甲氧基-1-(1-(三氟甲基)環丙基)戊-1,4-二烯-3-酮(200 mg, 0.84 mmol, 產率30%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.69 (s, 1H), 5.31 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.86-2.68 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 1.40-1.27 (m, 4H). LCMS: 237.11 [M+H]⁺。



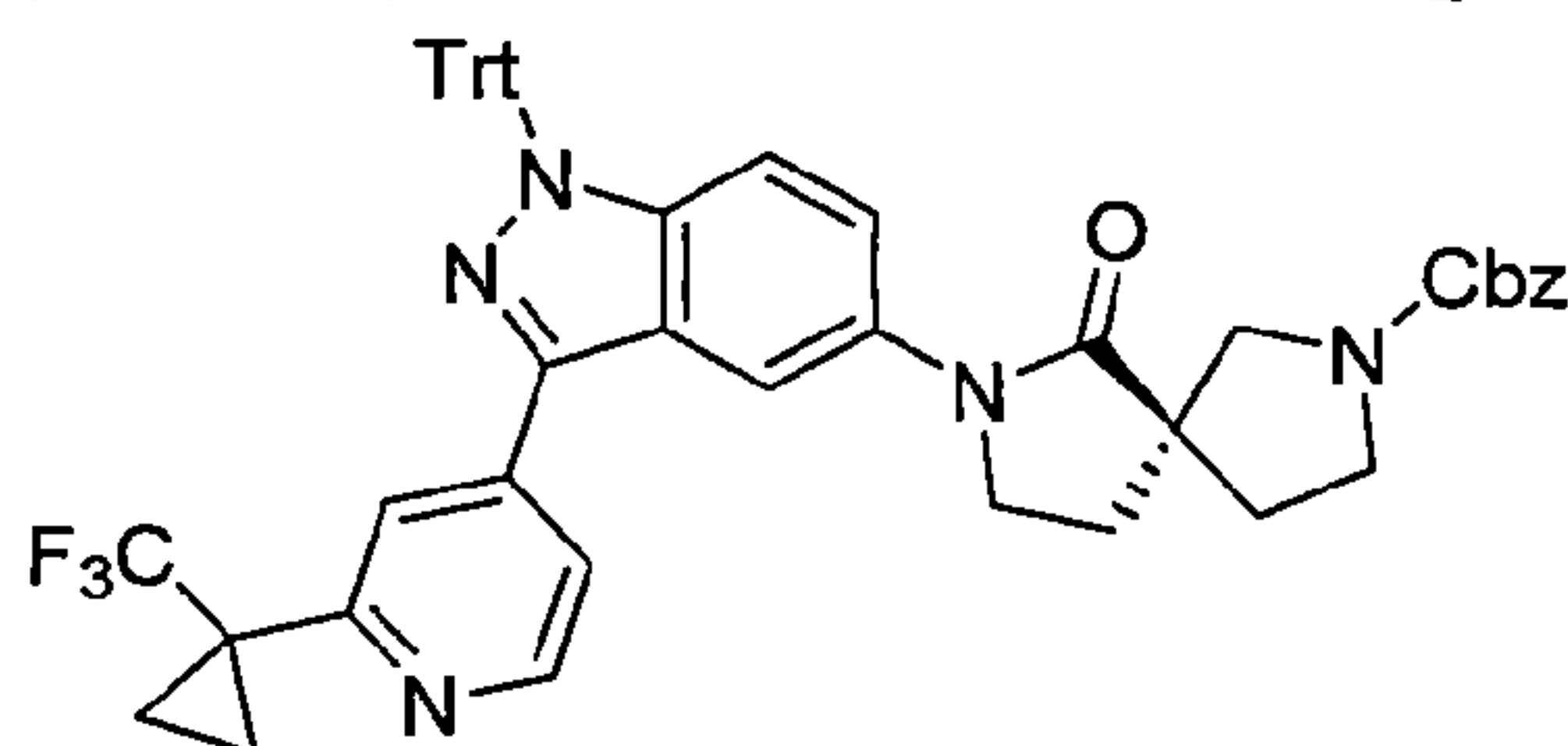
步驟3：2-(1-(三氟甲基)環丙基)-4H-吡喃-4-酮：在0°C下向1-羥基-5-甲氧基-1-(1-(三氟甲基)環丙基)戊-1,4-二烯-3-酮(500 mg, 2.11 mmol)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(0.5 mL)。在攪拌下經6 h使混合物升溫至室溫。反應完成後，添加水(20 mL)，且用乙酸乙酯(2×15 mL)萃取混合物。用水(15 mL)及鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化，得到呈淡黃色固體狀之2-(1-(三氟甲基)環丙基)-4H-吡喃-4-酮(0.2 g, 0.97 mmol, 產率46%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 2.6, 5.9 Hz, 1H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 2H). LCMS: 204.96 [M+H]⁺。



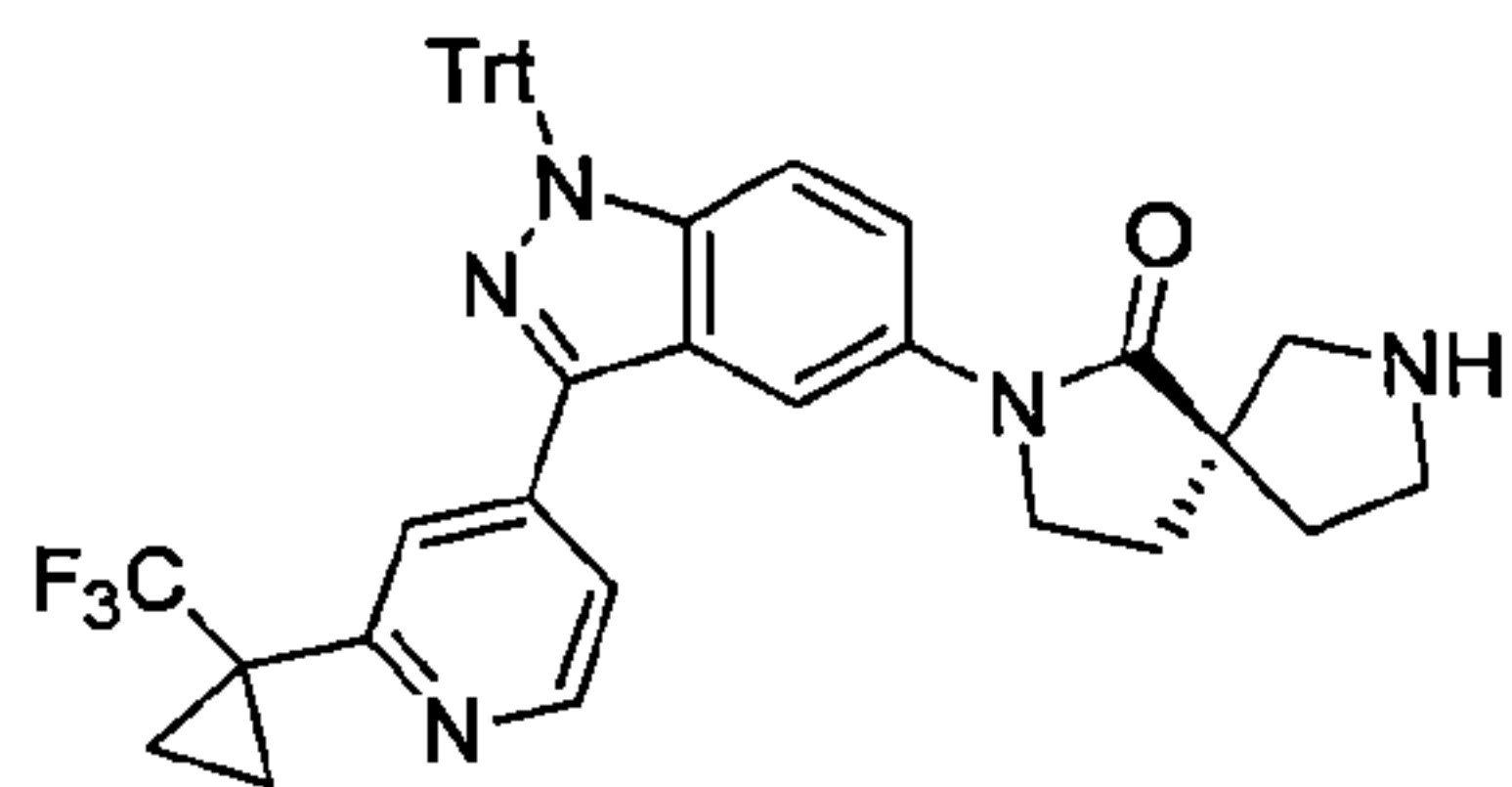
步驟4：2-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶-4(1H)-酮：向2-(1-(三氟甲基)環丙基)-4H-吡喃-4-酮(0.4 g, 1.96 mmol)中添加氫氧化銨溶液(4 mL)。在回流溫度下攪拌混合物3 h。反應完成後，添加水(5 mL)。用2-甲基四氫呋喃(2×20 mL)萃取混合物。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由格雷斯管柱層析使用10%乙腈於0.1%甲酸中作為溶離劑純化，得到呈淺黃色固體狀之2-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶-4(1H)-酮(330 mg, 1.61 mmol, 產率83%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.73 (br s, 1H), 8.20 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.70 (dd, *J* = 2.2, 5.5 Hz, 1H), 1.34 (s, 4H)。LCMS: 203.97 [M+H]⁺。



步驟5：4-溴-2-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶：在0℃下向2-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶-4(1H)-酮(2 g, 9.80 mmol)中添加氧溴化磷(4.2 g, 14.7 mmol)且經30 min使溫度達120℃。反應完成後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)，且用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取混合物。用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用5%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化，得到呈淡黃色膠質液體狀之4-溴-2-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶(1.3 g, 4.90 mmol, 產率50%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 1.7, 5.1 Hz, 1H), 1.45-1.41 (m, 4H)。LCMS: 265.99 [M+H]⁺。



步驟6：(*R*)-6-側氧基-7-(3-(2-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1*H*-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯：向4-溴-2-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶(0.5 g, 1.88 mmol)及雙(頻哪醇根基)二硼(0.996 g, 3.94 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌及脫氣之溶液中添加乙酸鉀(0.55 g, 5.64 mmol)。使混合物脫氣15 min。向此混合物中添加[1, 1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) DCM錯合物(76 mg, 0.094 mmol)。持續脫氣10 min，之後回流2 h。起始物質完成後，使混合物冷卻至室溫且依序添加於乙醇:甲苯:水(1:1:1, 60 mL)中之(*R*)-7-(3-碘-1-三苯甲基-1*H*-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(1.18 g, 1.56 mmol)、碳酸鉀(1.32 g, 9.58 mmol)。使混合物脫氣20 min。向此混合物中添加肆(三苯基膦)鈣(0)(110 mg, 0.095 mmol)且持續脫氣10 min，之後在70°C下加熱5 h。使混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。向濾液中添加冷水，且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取混合物。用水(70 mL)及鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗化合物藉由格雷斯管柱層析使用存在0.1%甲酸之乙腈作為溶離劑來純化，得到呈灰白色固體狀之(*R*)-6-側氧基-7-(3-(2-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1*H*-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(330 mg, 0.40 mmol, 產率22%)。LCMS: 818.45 [M+H]⁺。

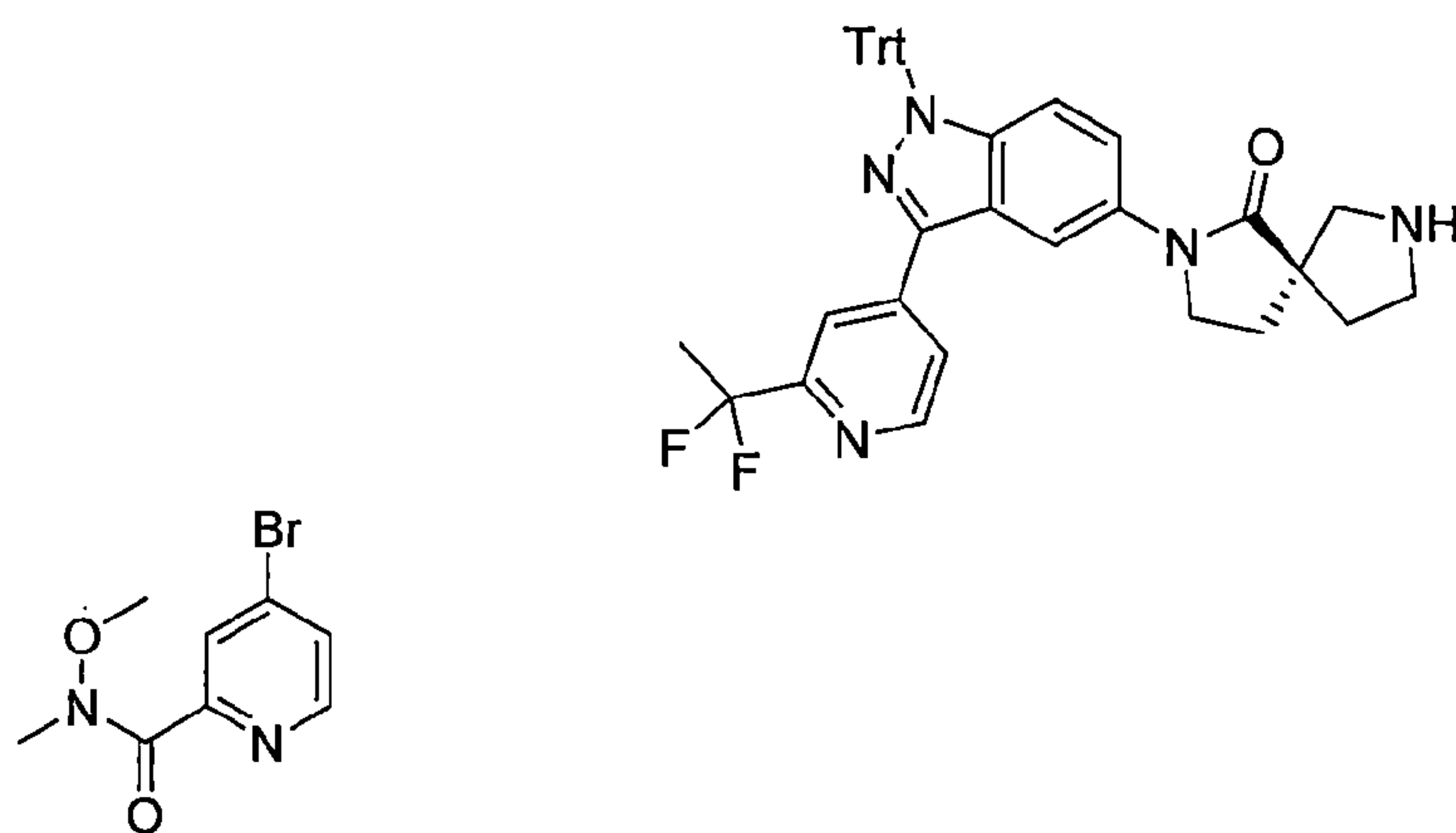


步驟7：(*S*)-2-(3-(2-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1*H*-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮：向(*R*)-6-側氧基-7-(3-(2-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1*H*-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(330 mg, 0.40 mmol)於甲醇(10 mL)中之攪

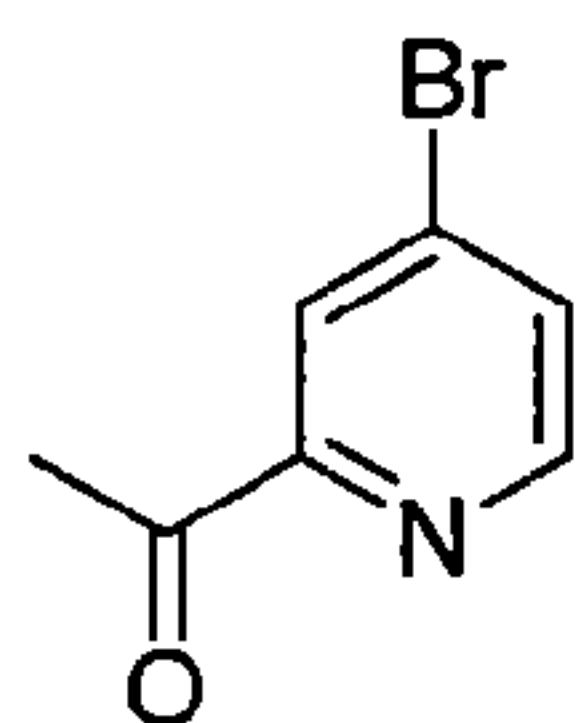
拌溶液中添加10% Pd/C (100 mg)。在室溫下在氫氣氛圍(40 psi)下攪拌混合物16 h。混合物經由矽藻土過濾且用二氯甲烷洗滌。濃縮有機溶離份，得到呈無色膠質液體狀之(S)-2-(3-(2-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(150 mg, 0.22 mmol, 產率55%)。LCMS: 684.35 [M+H]⁺。

中間物19

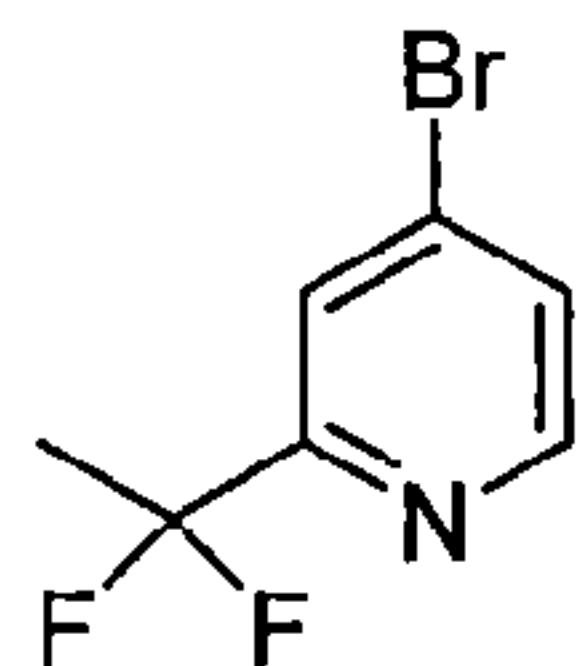
(S)-2-(3-(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



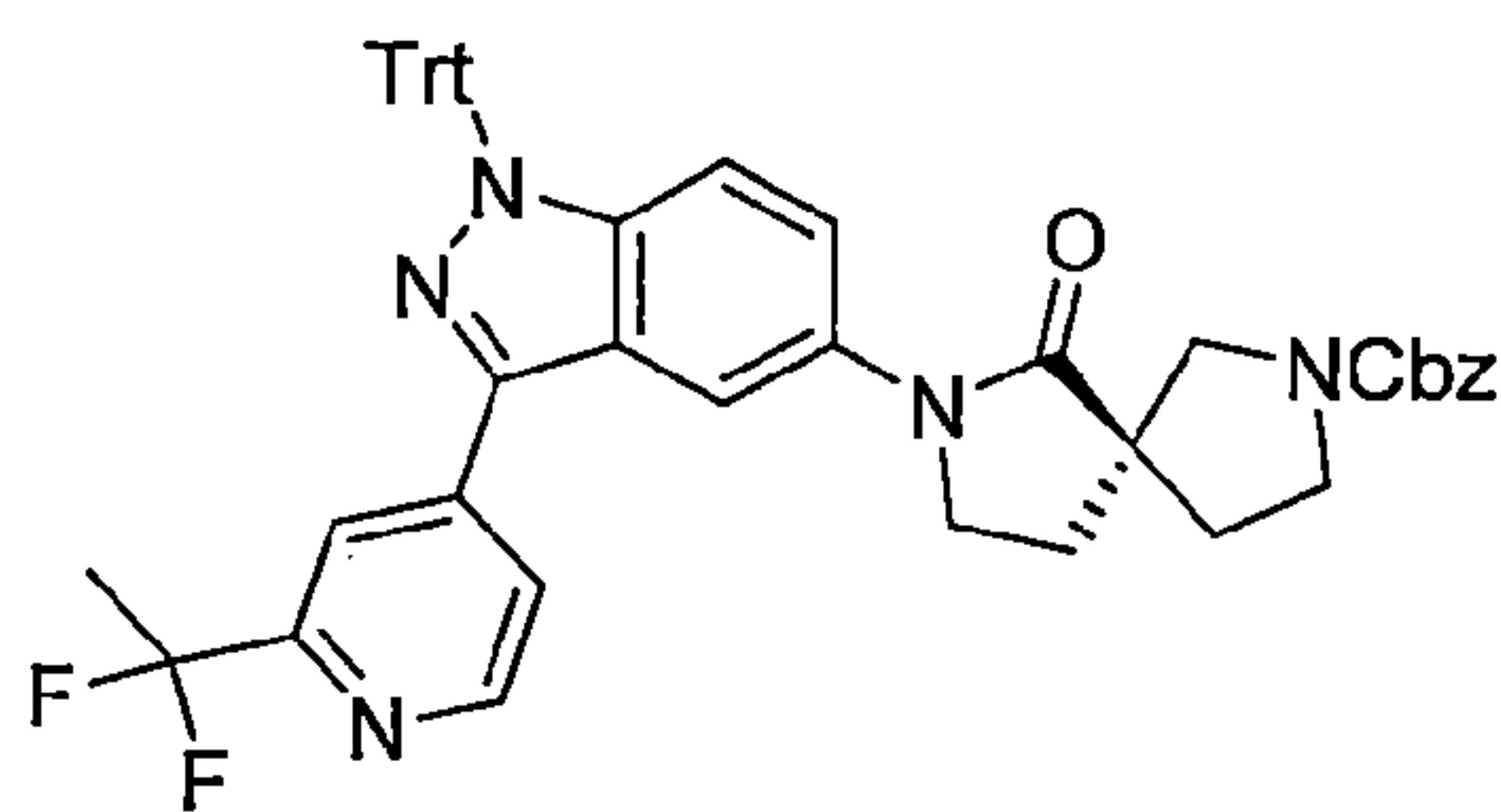
步驟1：4-溴-N-甲氧基-N-甲基吡啶甲醯胺：在10℃下向4-溴吡啶甲酸(15 g, 74.25 mmol)於二甲基甲醯胺(150 mL)中之攪拌溶液中添加二異丙基乙胺(39.25 mL, 222.7 mmol)、HATU (36.63 g, 96.39 mmol)。在10℃下攪拌混合物30 min。添加N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(8.68 g, 89.10 mmol)且在室溫下攪拌混合物16 h。將混合物傾入水(150 mL)中，且用乙酸乙酯(3×300 mL)萃取。用水(50 mL)及鹽水(2×100 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(100-200二氧化矽)使用30%乙酸乙酯於石油醚中純化，得到4-溴-N-甲氧基-N-甲基吡啶甲醯胺(15.0 g, 61.47 mmol, 產率83%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 1.8, 5.1 Hz, 1H), 3.75 (br s, 3H), 3.39 (s, 3H)。LCMS: 244.9 [M+H]⁺。



步驟2：1-(4-溴吡啶-2-基)乙酮：使4-溴-N-甲氧基-N-甲基吡啶甲醯胺(11.0 g, 45.08 mmol)於無水四氫呋喃(110 mL)中之攪拌及脫氣之溶液冷卻至0°C -5°C。添加溴化甲基鎂(22 mL, 67.62 mmol)且在室溫下攪拌混合物1 h。用氯化銨水溶液(100 mL)淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×250 mL)萃取。用鹽水(2×100 mL)洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用10%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化，得到1-(4-溴吡啶-2-基)乙酮(5.0 g, 25.12 mmol, 產率56%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=2.0, 5.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H)。LCMS: 201.5 [M+2H]⁺。

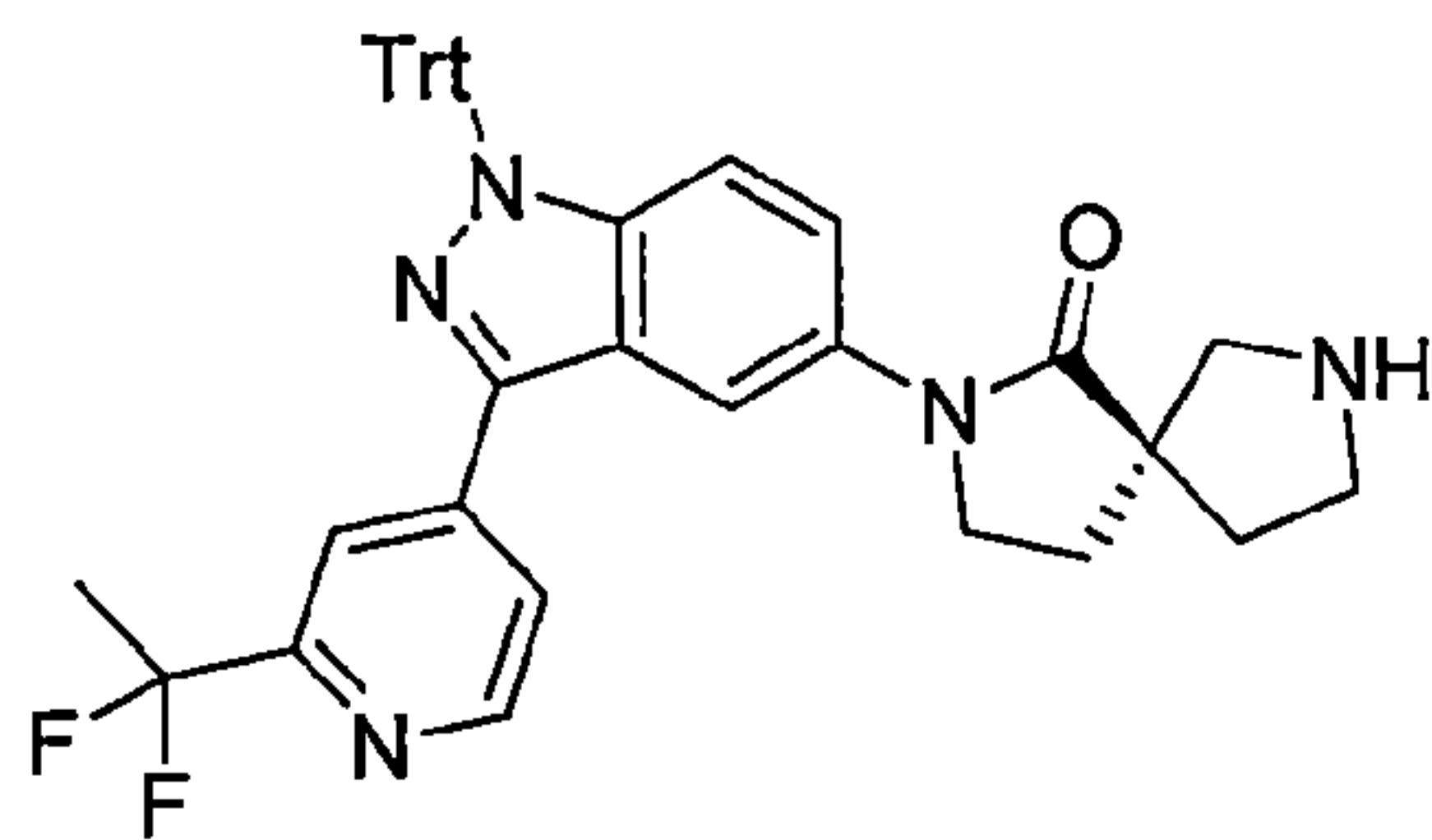


步驟3：4-溴-2-(1,1-二氟乙基)吡啶：在室溫下攪拌1-(4-溴吡啶-2-基)乙酮(4.0 g, 20.10 mmol)及三氟化二乙基胺基硫(13.26 mL, 100.5 mmol)於二氯甲烷中之混合物16 h。用碳酸氫鈉水溶液(50 mL)淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水(2×50 mL)洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用5%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化，得到4-溴-2-(1,1-二氟乙基)吡啶(2.0 g, 9.00 mmol, 產率45%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 2.01 (t, *J* = 18.7 Hz, 3H)。LCMS: 221.8 [M+H]⁺。



步驟4： **(R)-7-(3-(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯：**向4-溴-2-(1,1-二氟乙基)吡啶(0.750 g, 3.37 mmol)及雙(頻哪醇根基)二硼(1.709 g, 6.756 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸鉀(0.975 g, 10.13 mmol)。使溶液脫氣15 min。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) DCM錯合物(0.138 g, 0.168 mmol)。使混合物脫氣10 min，之後回流3 h。使混合物冷卻至室溫且依序添加於乙醇：甲苯：水(1:1:1, 10 mL)中之(R)-7-(3-碘-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(2.02 g, 2.66 mmol) (中間物7)、碳酸鉀(2.23 g, 16.65 mmol)。使混合物脫氣20 min。添加肆(三苯基膦)鈣(0) (0.192 g, 0.05 mmol)且使混合物脫氣10 min，之後回流3 h。使混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。向濾液中添加冷水，且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取混合物。用水(30 mL)及鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗化合物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化，得到呈灰白色固體狀之(R)-7-(3-(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(1.20 g, 1.55 mmol, 產率60%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07-7.99 (m, 2H), 7.49 (br d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 15H), 7.23-7.14 (m, 6H), 6.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 3.90 (br t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.58-3.39 (m, 4H), 2.18-2.05 (m, 4H), 2.03 (s, 2H), 1.97-1.93 (m, 2H).

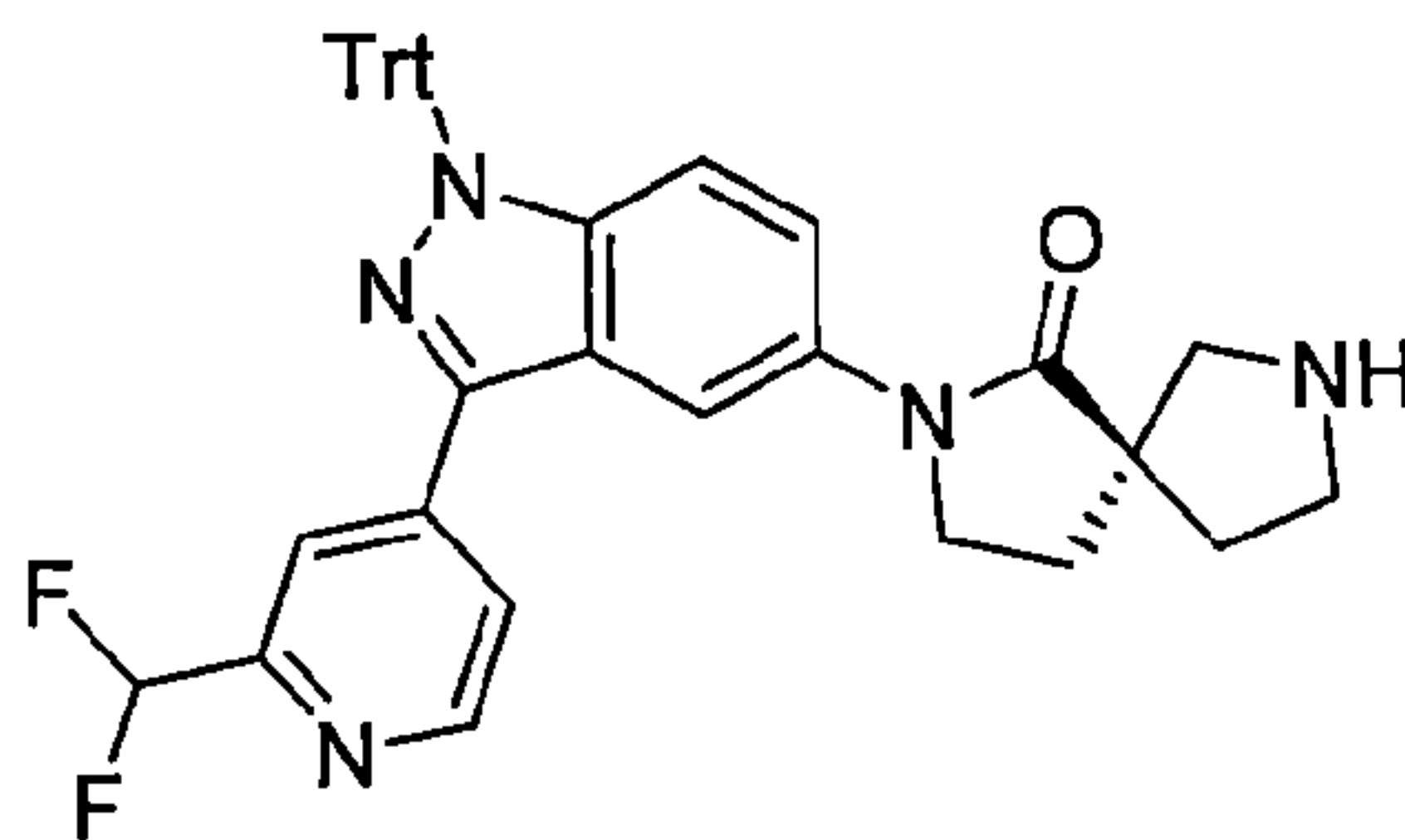
LCMS: 774.5 $[M+H]^+$ 。



步驟5：(S)-2-(3-(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮：向(R)-7-(3-(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(0.350 g, 0.452 mmol)於甲醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加10%濕Pd/C (350 mg)。在室溫下在H₂氛圍(60 psi)下攪拌混合物16 h。混合物經由矽藻土過濾，且使有機溶離份濃縮，得到呈灰白色固體狀之(S)-2-(3-(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(0.260 g, 8.70 mmol, 產率90%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.49 (br d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 9H), 7.24-7.12 (m, 6H), 6.47 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.84 (br s, 2H), 2.90-2.77 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.12-1.92 (m, 7H)。LCMS: 640.33 $[M+1]^+$ 。

中間物20

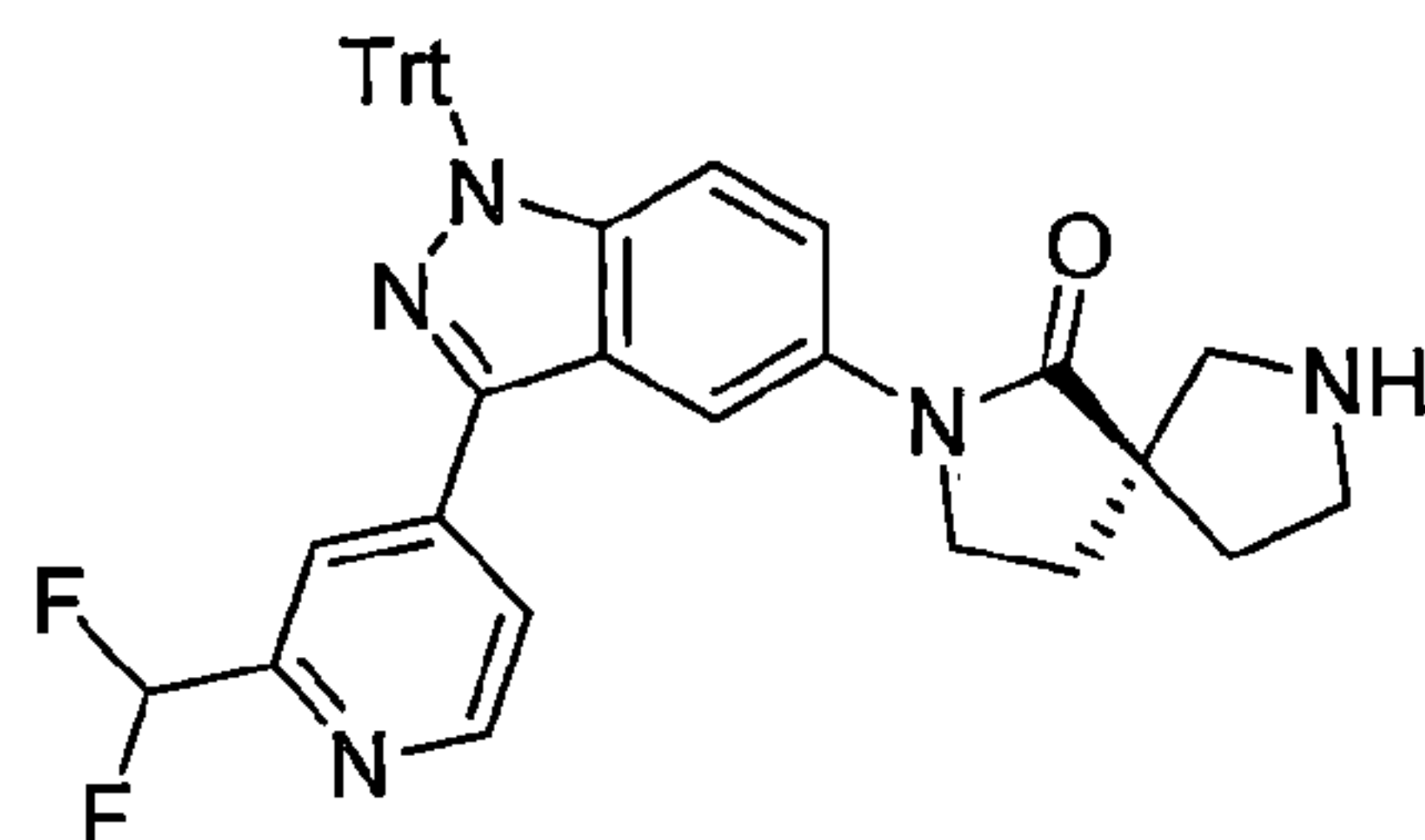
(S)-2-(3-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



CC1(CCN(C1)C(=O)N2C=CC=C(C=C2)c3ccc4c(c3)nn(C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6)N4)c7ccc(cc7)C(F)F

- 101 -

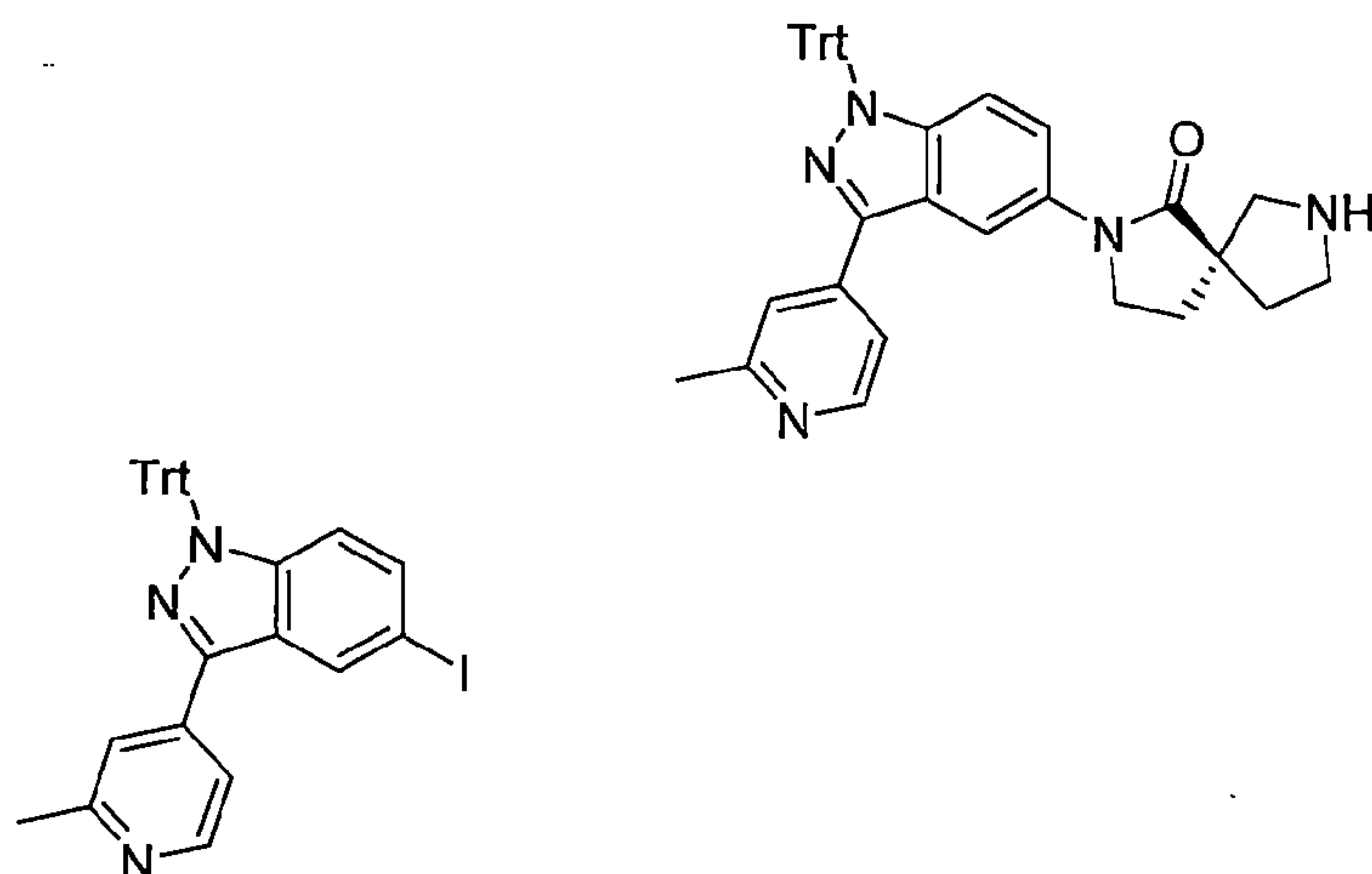
物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。向濾液中添加冷水，且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取混合物。用水(30 mL)及鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗化合物藉由管柱層析(100-200 二氧化矽)使用50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化，得到呈灰白色固體狀之(R)-7-(3-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(0.500 g, 0.658 mmol, 產率33%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.50 (br d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.43-7.27 (m, 14H), 7.20 (dd, *J* = 1.8, 7.7 Hz, 7H), 6.49 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 3.91 (br t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.66-3.36 (m, 4H), 2.22-2.03 (m, 3H), 1.97 (br d, *J* = 4.8 Hz, 1H)。LCMS: 260.44 [M+H]⁺。



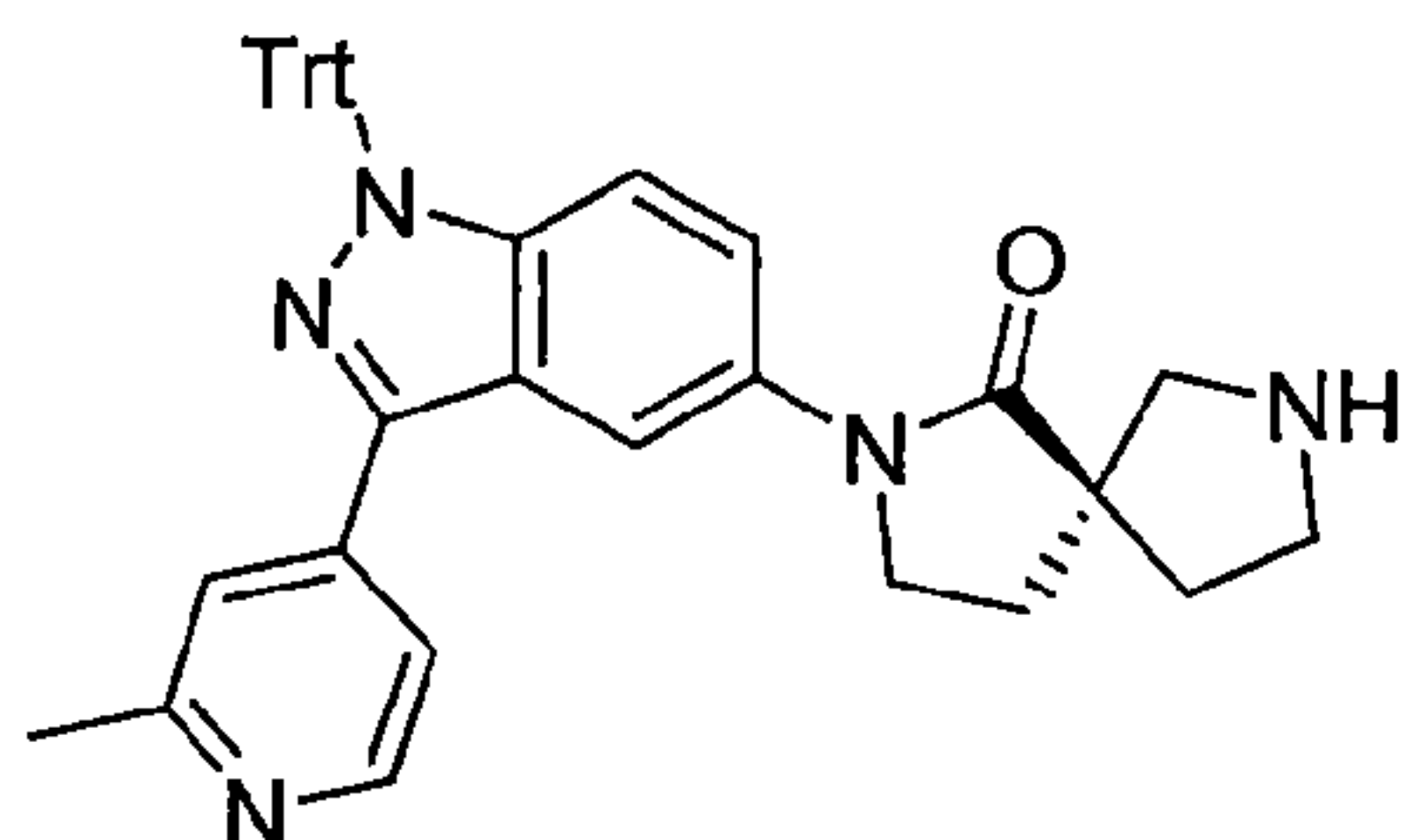
步驟3：(S)-2-(3-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮：向(R)-7-(3-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(0.350 g, 0.461 mmol)於甲醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加濕潤Pd/C (350 mg)。在室溫下在H₂氛圍(20 psi)下攪拌混合物16 h。混合物經由矽藻土過濾，且濃縮有機溶離份，得到呈灰白色固體狀之(S)-2-(3-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(0.260 g, 0.48 mmol, 產率90%)。LCMS: 626.55 [M+H]⁺。

中間物21

(S)-2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



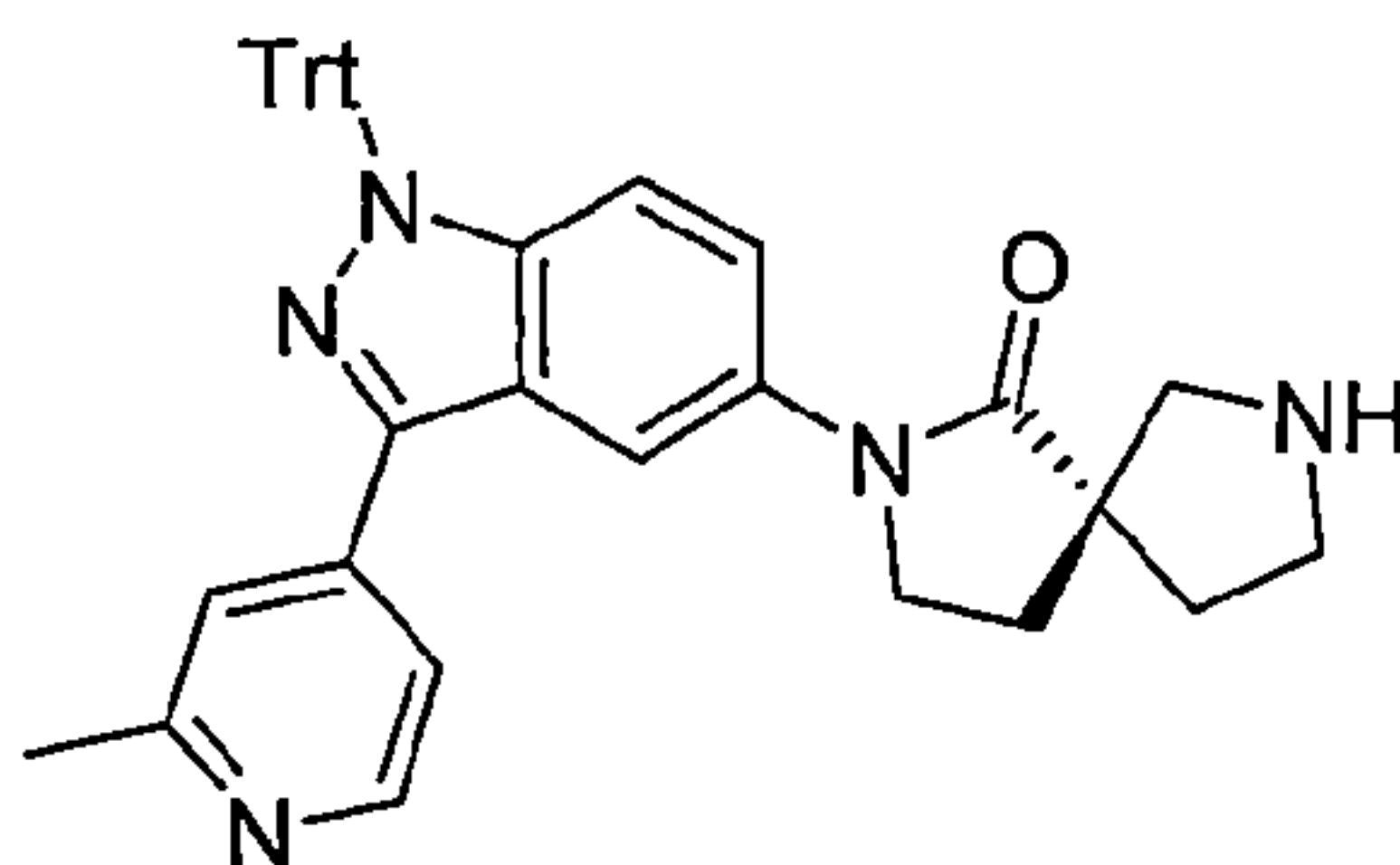
步驟1：5-碘-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑： 遵循針對中間物2所述之程序在步驟4中使用3-溴-5-硝基-1-三苯甲基-1H-吡唑及(2-甲基吡啶-4-基)硼酸製備化合物。LCMS: 578.10 [M+H]⁺。



步驟2：(S)-2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮： 遵循針對中間物5所述之程序在步驟2中使用5-碘-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑及(R)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(中間物1A)製備化合物。LCMS: 590.30 [M+H]⁺。

中間物22

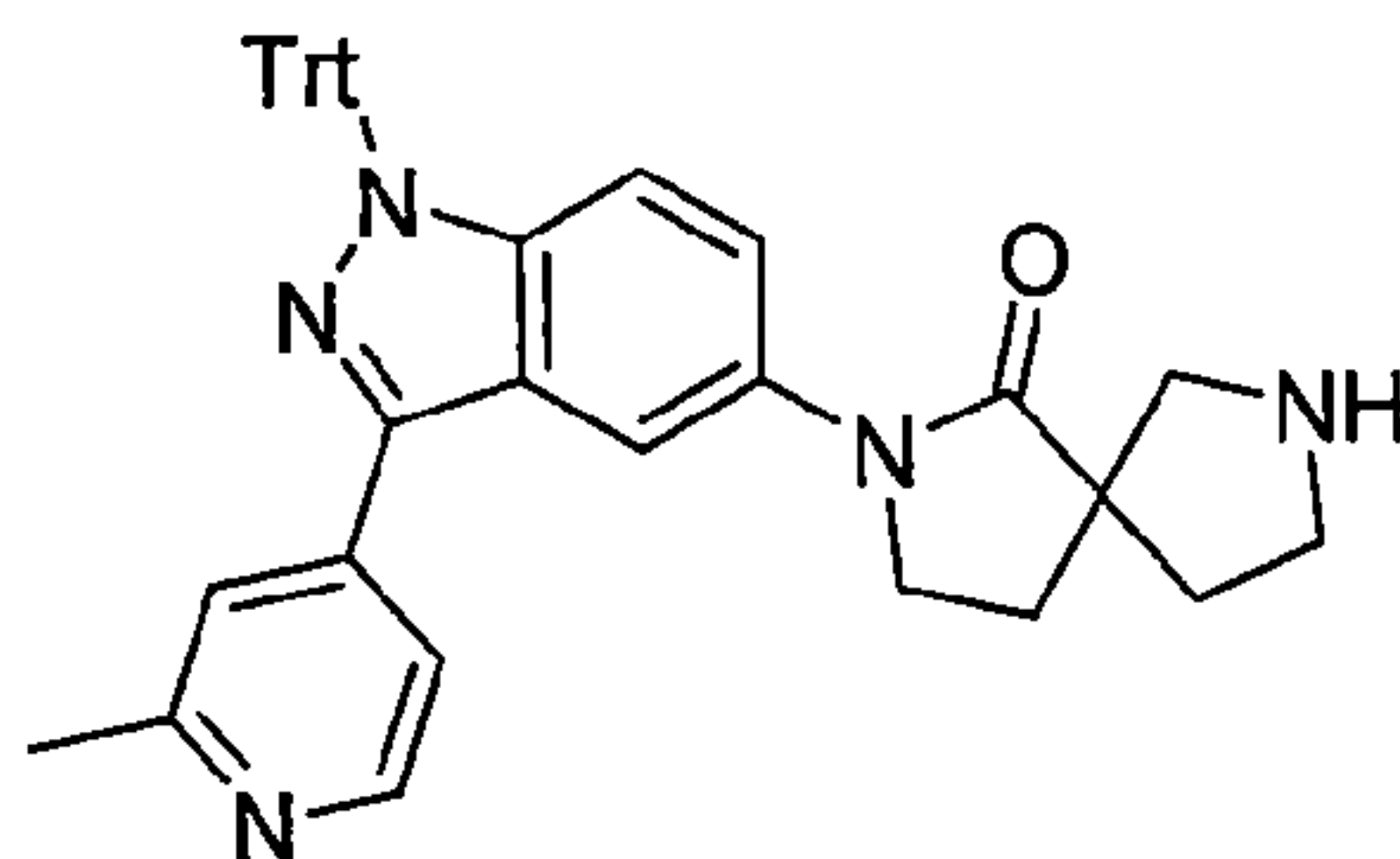
(R)-2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



遵循針對中間物21所述之程序在步驟2中使用5-碘-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑及(S)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(中間物1B)製備化合物。LCMS: 590.30 $[M+H]^+$ 。

中間物23

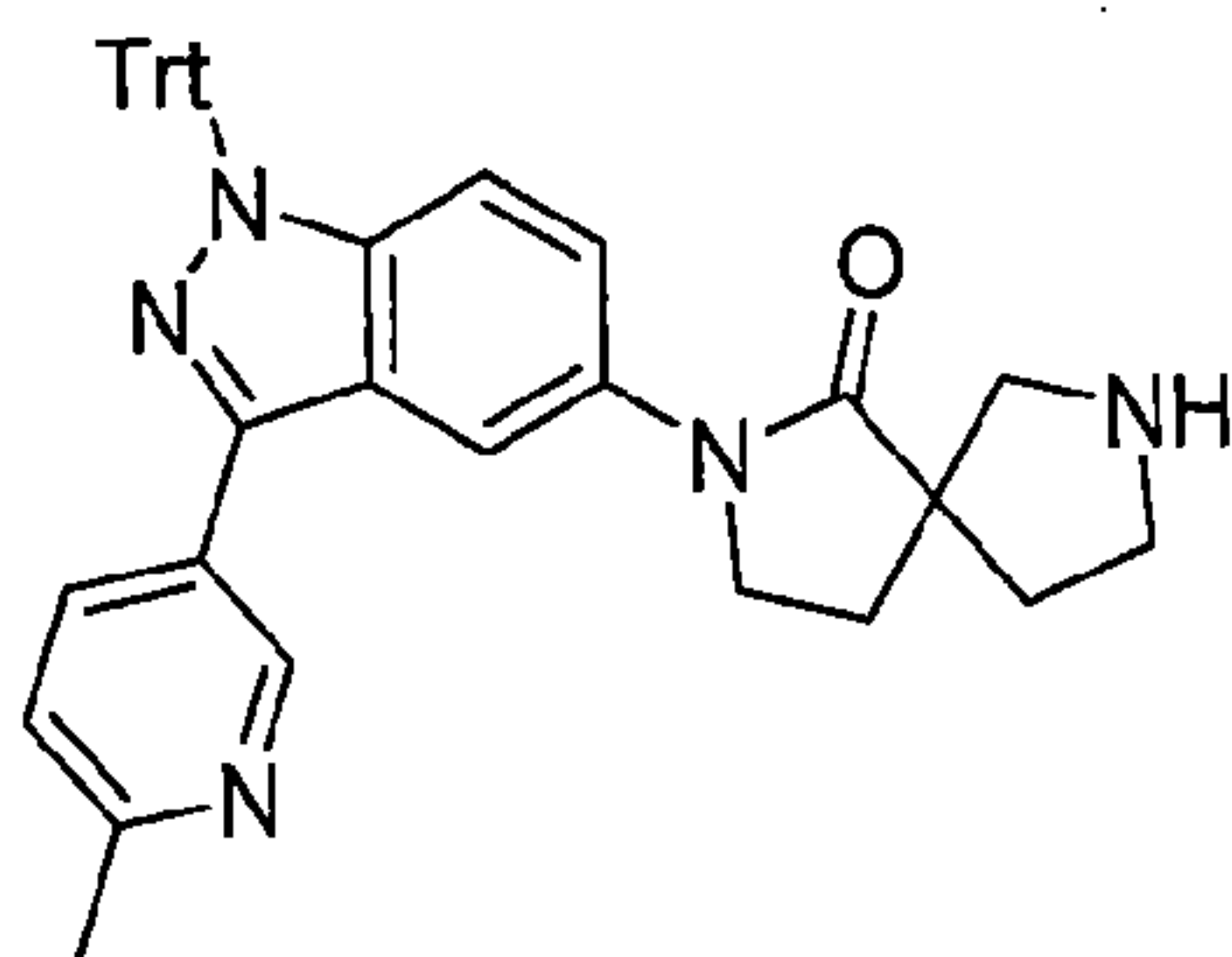
2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



遵循針對中間物21所述之程序在步驟2中使用5-碘-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑及6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(中間物1)製備化合物。LCMS: 590.30 $[M+H]^+$ 。

中間物24

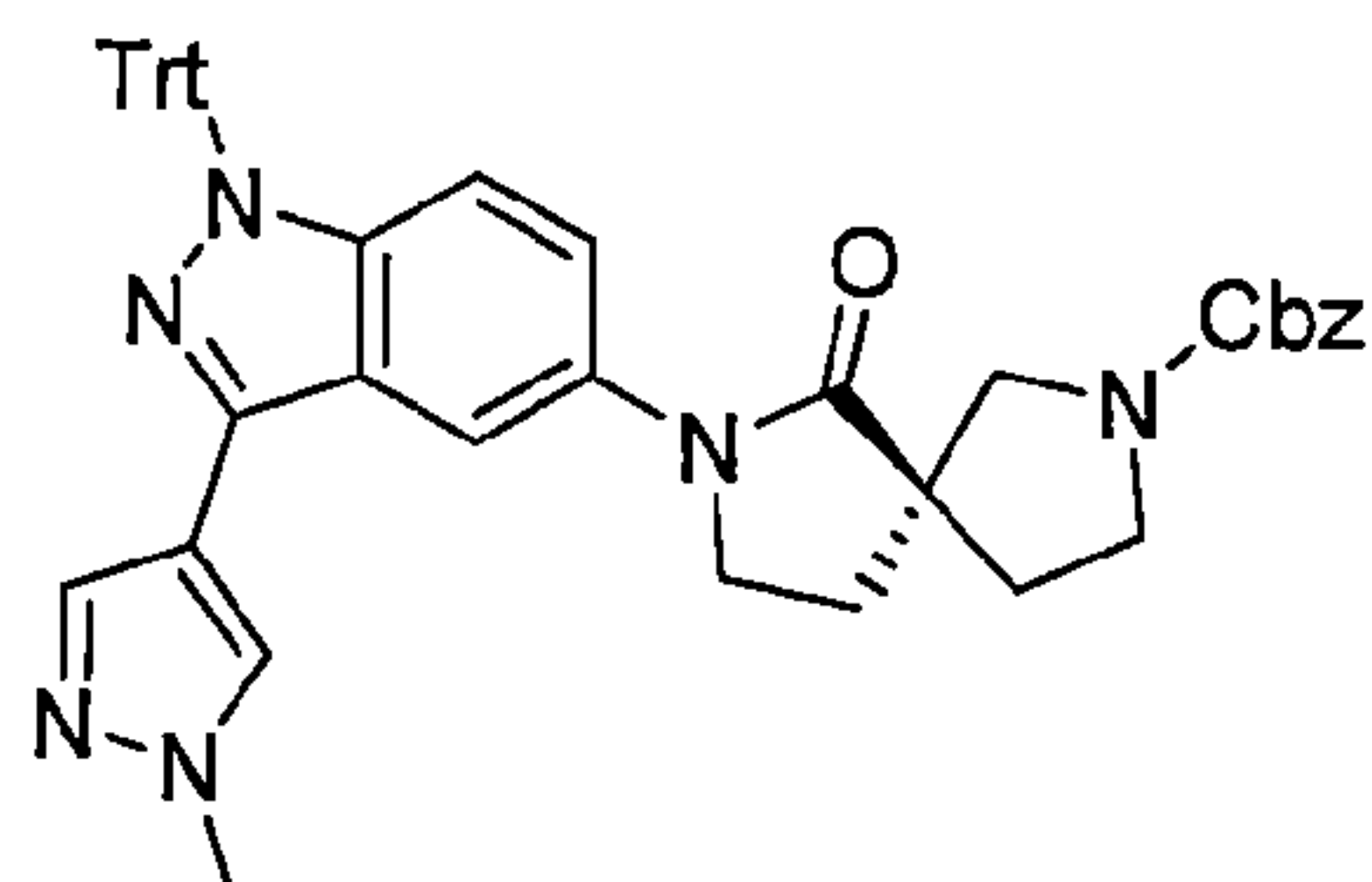
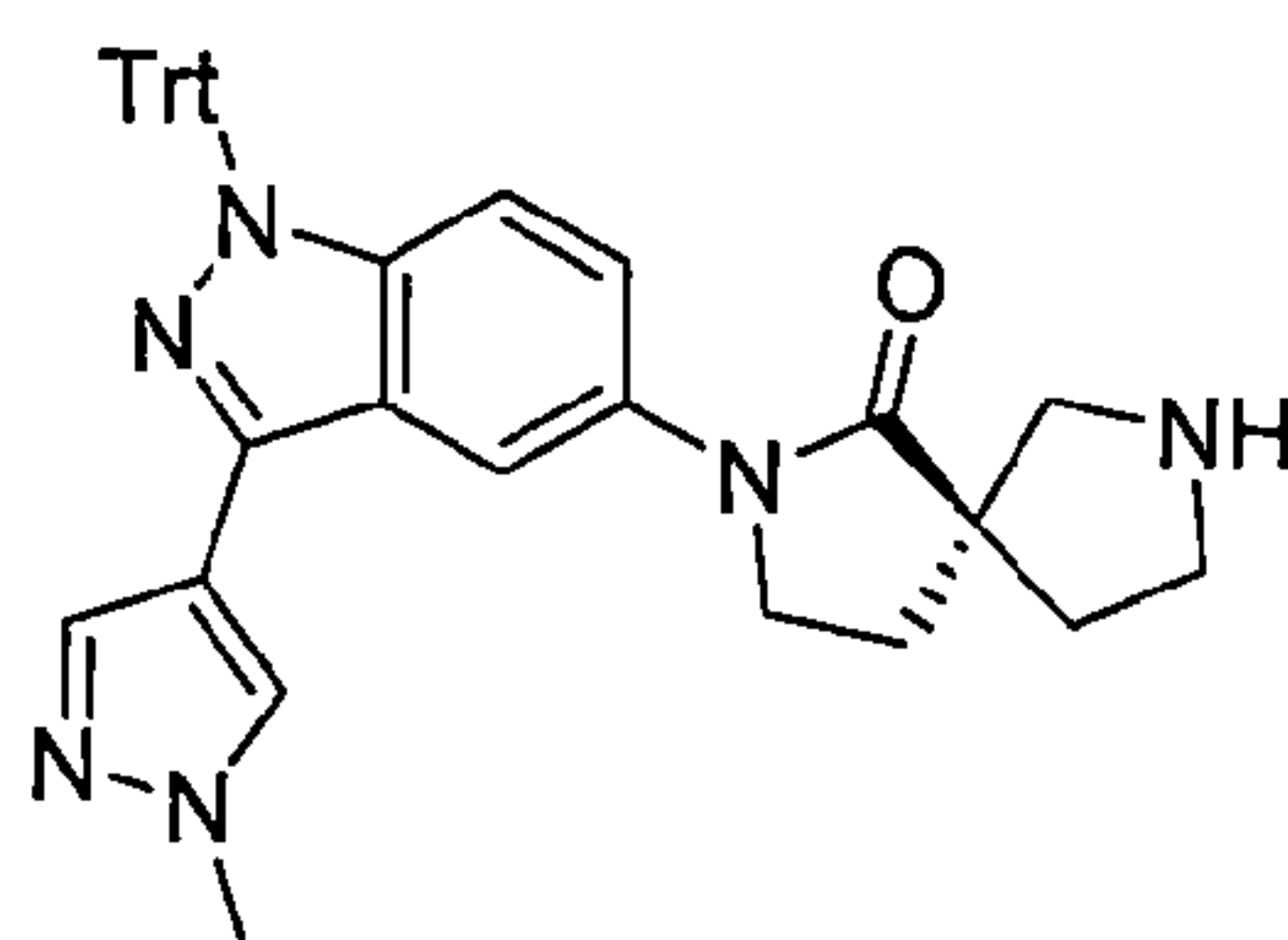
2-(3-(6-甲基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



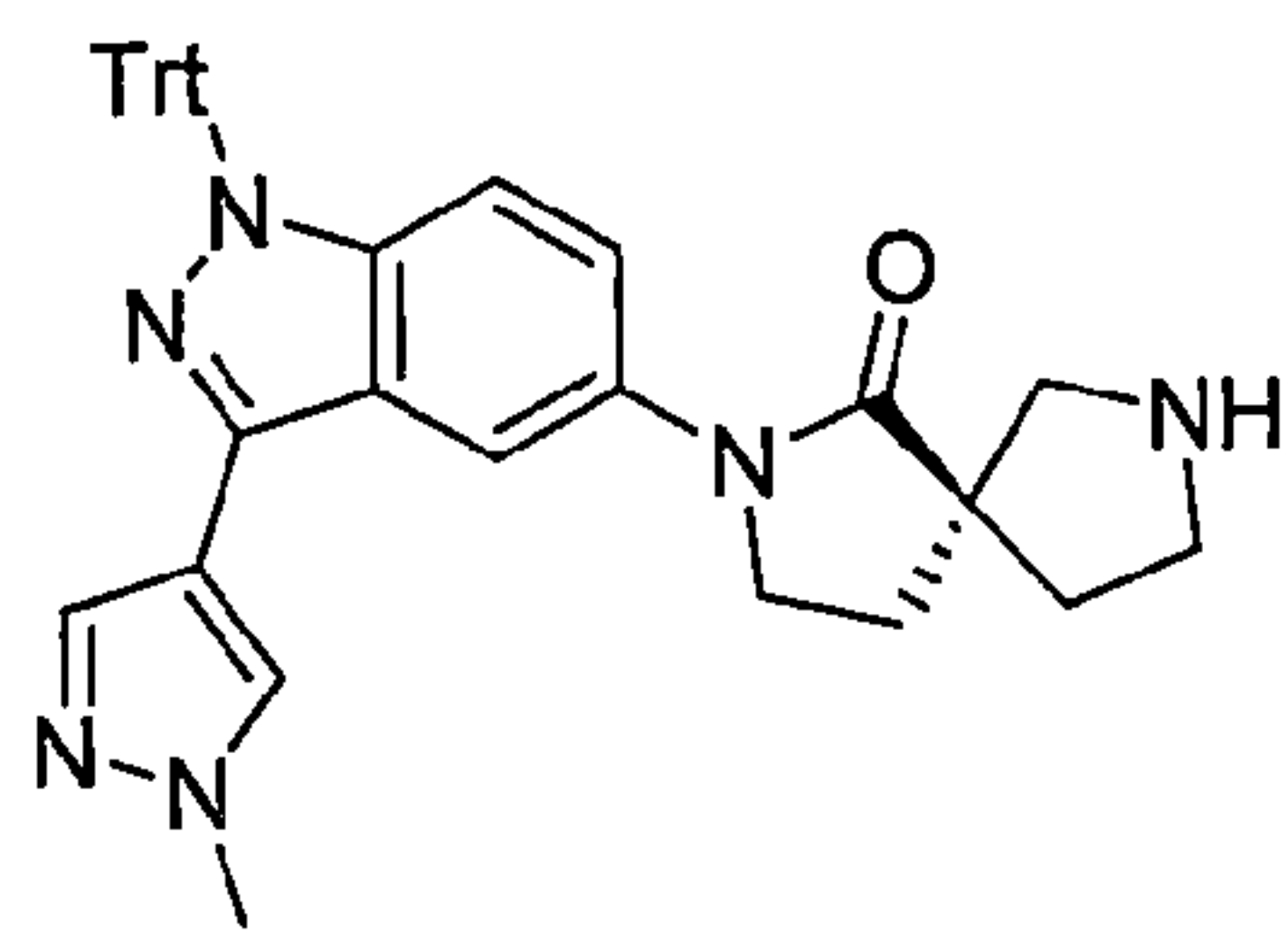
遵循針對中間物21所述之程序使用3-溴-5-硝基-1-三苯甲基-1H-吡唑、(6-甲基吡啶-3-基)硼酸及6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(中間物1A)製備化合物。LCMS: 590.3 $[M+H]^+$ 。

中間物25

(S)-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



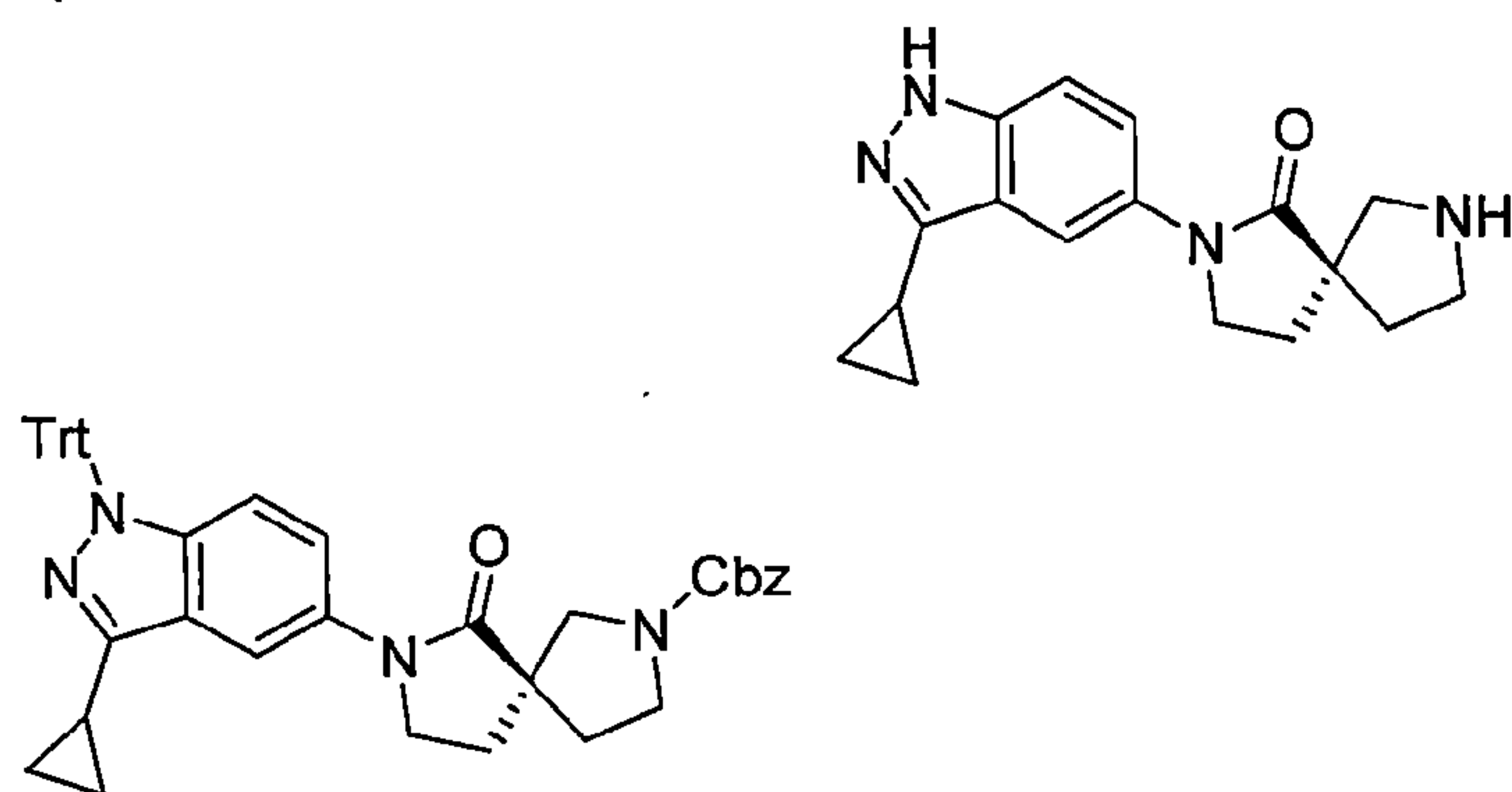
步驟1：(R)-7-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯：向(R)-7-(3-碘-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(中間物7) (500 mg, 0.66 mmol)於乙醇:甲苯:水(1:1:1, 15 mL)中攪拌且脫氣之之溶液中添加碳酸鉀(455 mg, 3.29 mmol)及1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑(192 mg, 0.92 mmol)。使混合物脫氣20 min。添加肆(三苯基膦)鈹(0) (38 mg, 0.033 mmol)。使混合物脫氣10 min, 之後回流16 h。起始物質耗盡後, 使混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。向濾液中添加冷水, 且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取混合物。用水(30 mL)及鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。粗化合物藉由combi-flash管柱層析藉由使用50%乙酸乙酯之己烷溶液來純化, 得到呈灰白色固體狀之(R)-7-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(300 mg, 0.42 mmol, 產率65%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43 (br d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.39-7.26 (m, 13H), 7.20 (br d, *J* = 7.3 Hz, 6H), 6.34 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.08 (br d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.03 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.95-3.84 (m, 5H), 3.64-3.41 (m, 3), 2.18-2.05 (m, 3H), 2.01-1.89 (m, 1H)。LCMS: 713.57 [M+H]⁺。



步驟2：(S)-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮：向(R)-7-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(400 mg, 0.56 mmol)於甲醇(10 mL)中之攪拌之溶液中添加10% Pd/C (400 mg)。在室溫下在H₂氛圍(30 psi)下攪拌混合物2 h。混合物經由矽藻土過濾且用二氯甲烷洗滌，且使有機溶離份濃縮。粗化合物藉由combi-flash管柱層析藉由使用18%甲醇於二氯甲烷中來純化，得到呈無色膠質液體狀之(S)-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(210 mg, 0.36 mmol, 產率65%)。LCMS: 579.44 [M+H]⁺。

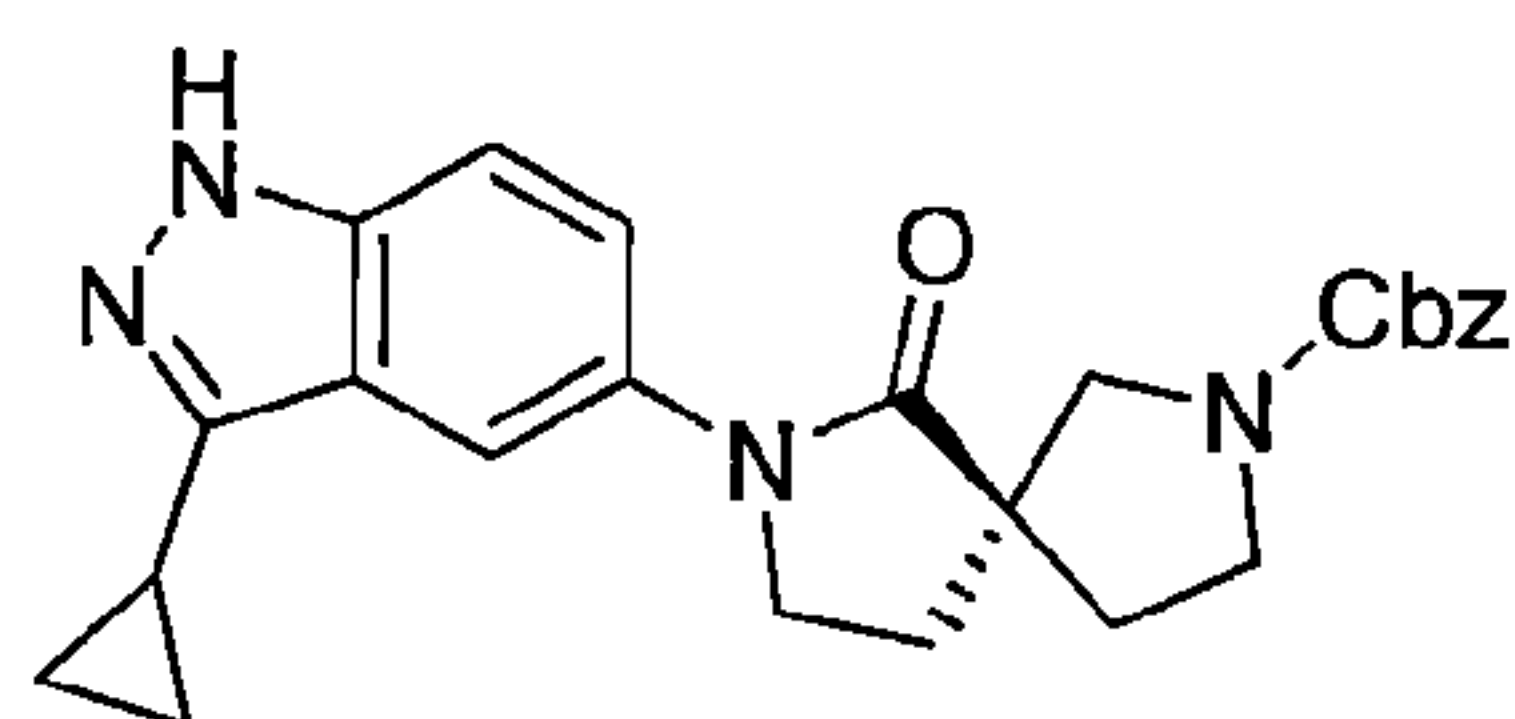
中間物26

(S)-2-(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

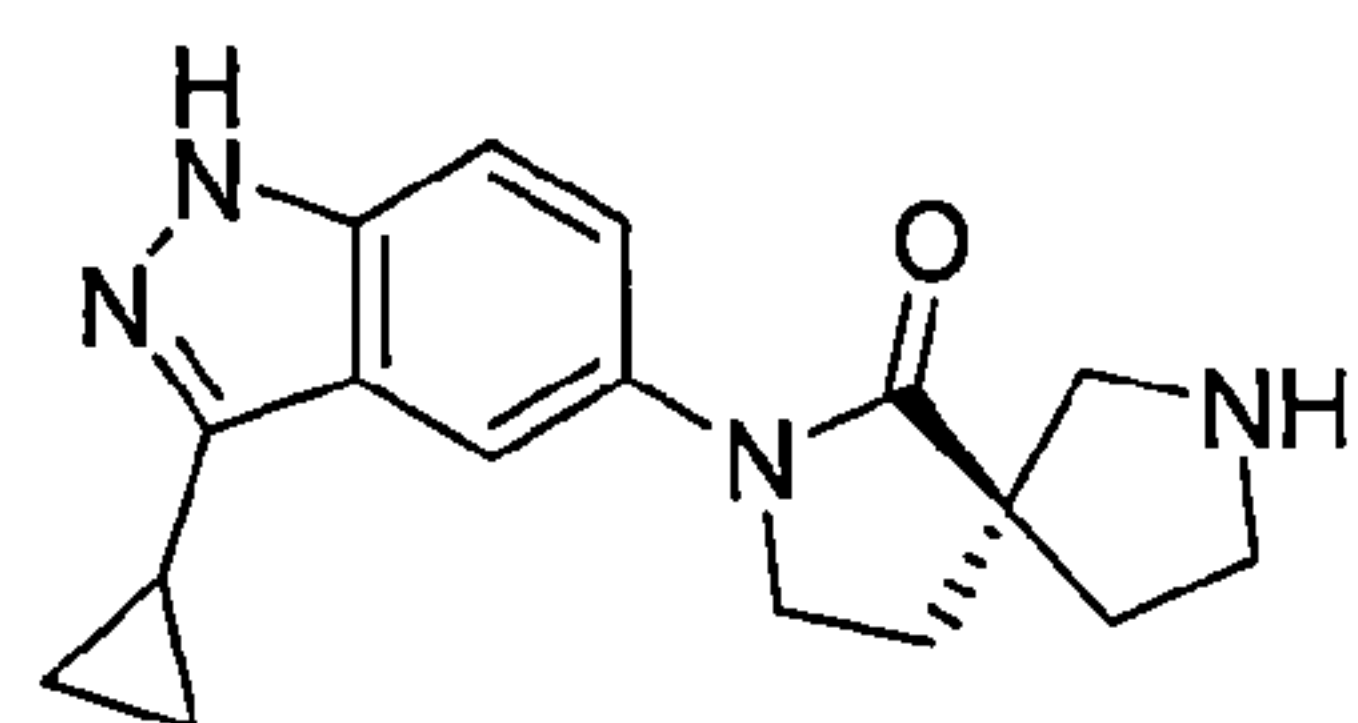


步驟1：(R)-7-(3-環丙基-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯：向(R)-7-(3-碘-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(中間物7)(500 mg, 0.65 mmol)於甲苯:水混合物(30:10 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加環丙基三氟硼酸鉀(0.125 g, 0.84 mmol)、二(1-金剛烷基)-正

丁基膦(7 mg, 0.02 mmol)及碳酸銨(0.636 g, 1.95 mmol)。使混合物脫氣30 min。添加乙酸鈮(II) (13 mg, 0.02 mmol)。於密封管中使混合物脫氣10 mins且接著在100°C下攪拌16 h。如藉由LCMS所測定起始物質完全耗盡後，混合物冷卻至室溫。混合物經由矽藻土墊過濾。向濾液中添加冷水，且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取混合物。用水(30 mL)及鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗化合物藉由combi-flash管柱層析藉由使用30%乙酸乙酯之己烷溶液來純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(250 mg, 0.37 mmol, 產率56%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.43-7.25 (m, 15H), 7.19-7.13 (m, 6H), 6.26 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.82 (br t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.64-3.39 (m, 4H), 2.31-2.17 (m, 2H), 2.11 (br t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.95 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.85-0.78 (m, 2H)。LCMS: 673.14 [M+H]⁺。



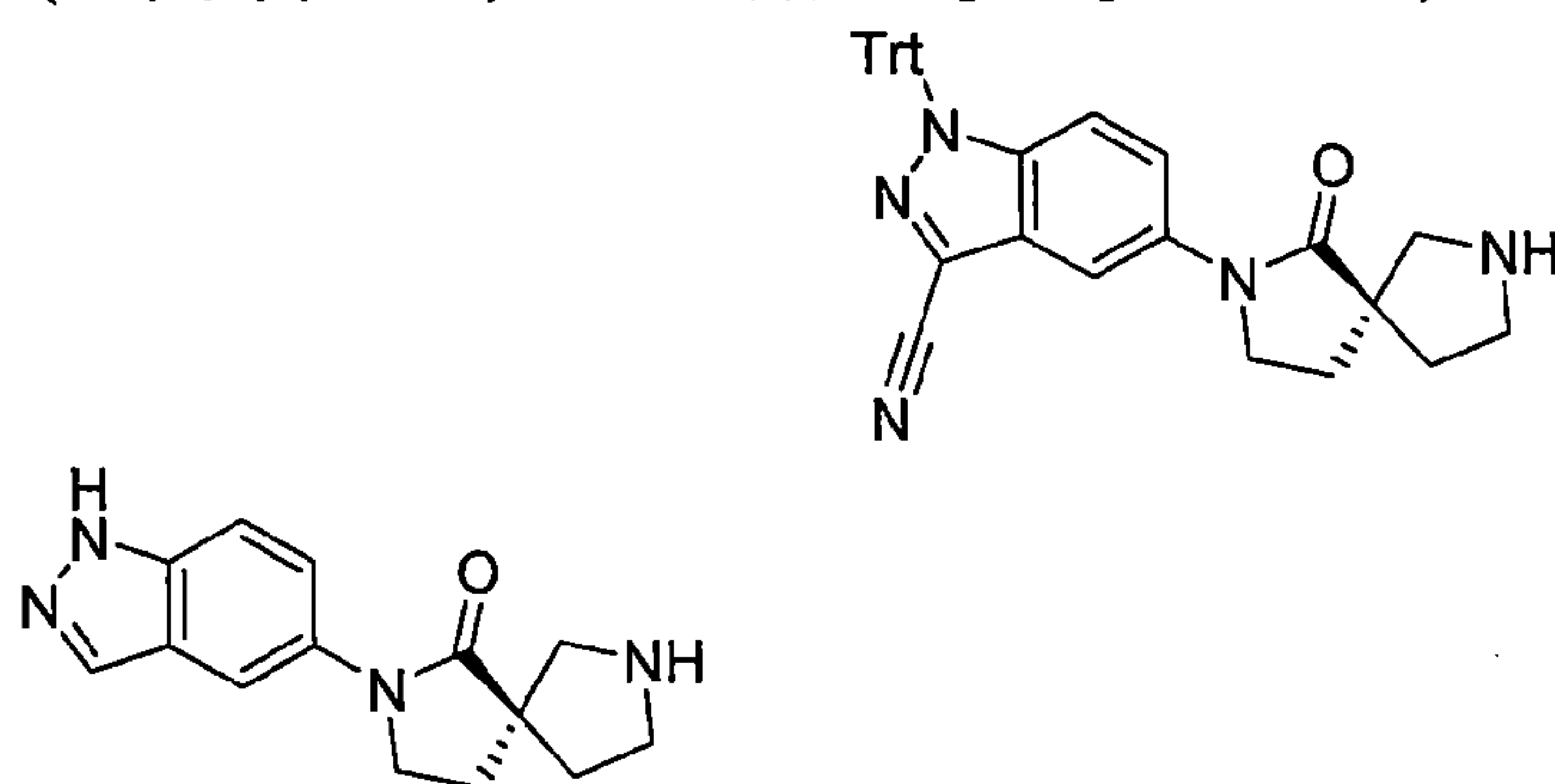
步驟2：(*R*)-7-(3-環丙基-1H-吲唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯：向(*R*)-7-(3-環丙基-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(350 mg, 0.52 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(1 mL)。在室溫下攪拌混合物5 h。用碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。用鹽水(2×10 mL)洗滌合併之有機層，乾燥且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(*R*)-7-(3-環丙基-1H-吲唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(200 mg, 0.46 mmol, 產率90%)。LCMS: 431.33 [M+H]⁺。



步驟3： **(S)-2-(3-環丙基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮：** 向(R)-7-(3-環丙基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(300 mg, 0.43 mmol)於甲醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加10% Pd/C (300 mg)。在室溫下在H₂氛圍(30 psi)下攪拌混合物2 h。混合物經由矽藻土過濾且用二氯甲烷洗滌。濃縮有機溶離份，得到呈無色膠質液體狀之標題化合物(150 mg, 0.50 mmol, 產率75%)。LCMS: 297.19 [M+H]⁺。

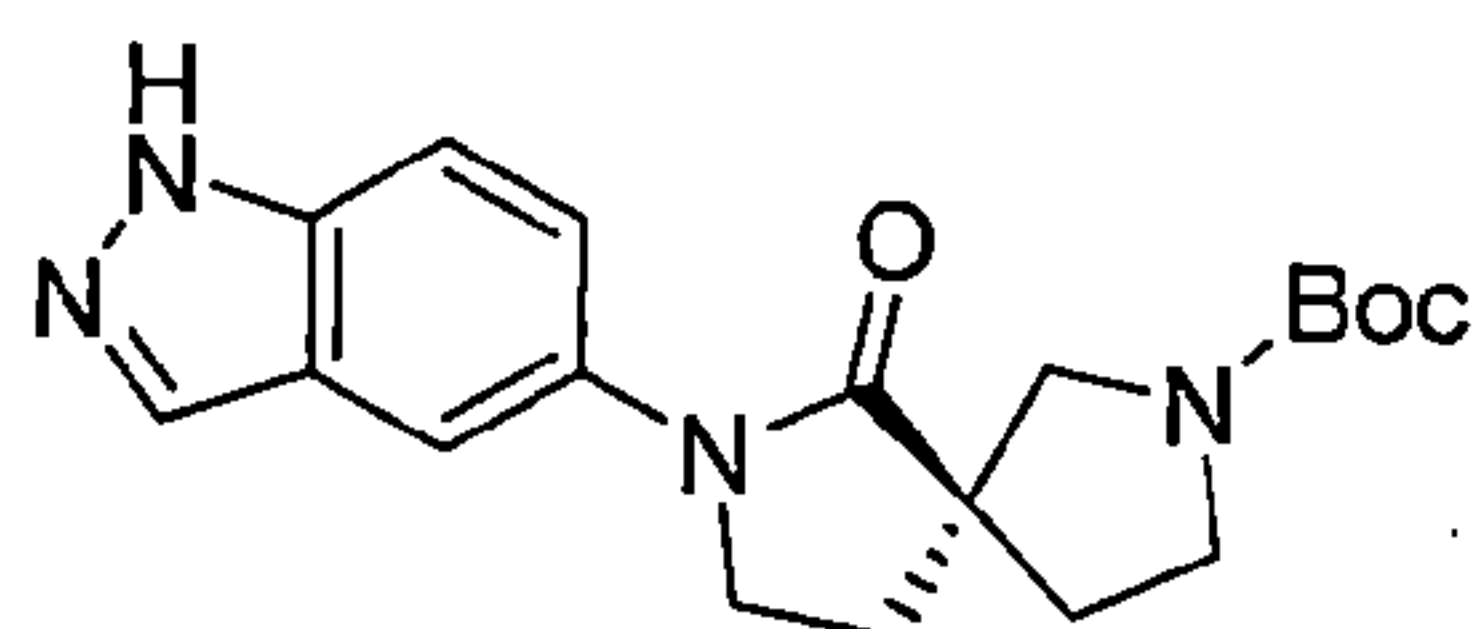
中間物27

(S)-5-(1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-3-甲腈

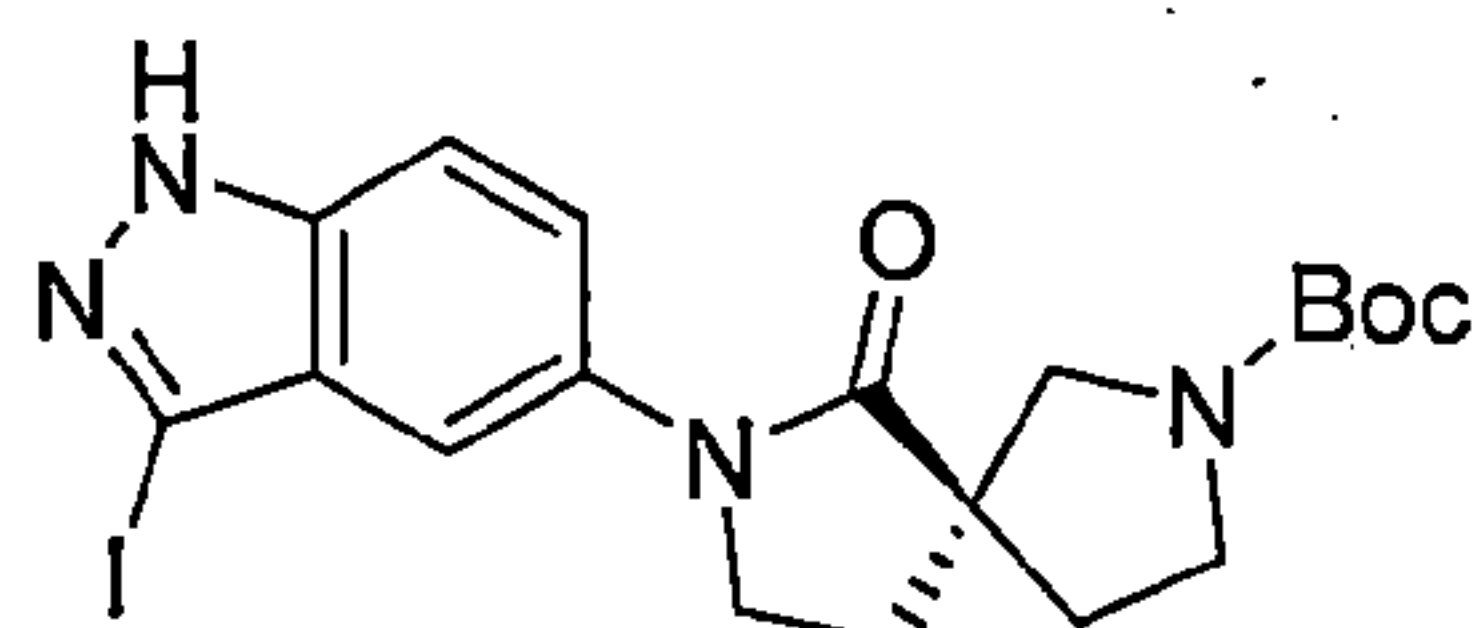


步驟1： **(S)-2-(1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮：** 在室溫下向(R)-7-(1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(2.0 g, 5.128 mmol)於甲醇(100 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加10% Pd/C (500 mg)。在室溫下在H₂氛圍(30 psi)下攪拌混合物4 h。混合物經由矽藻土墊過濾且用甲醇洗滌。濃縮有機溶離份，得到(S)-2-(1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(1.1 g, 4.296 mmol, 產率84%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.3 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, 1H), 4.10 (br s, 1H), 3.83 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.93-2.81 (m, 3H), 2.19-2.15

(m, 3H), 1.76-1.70 (m, 1H)。LCMS: 257.17 [M+H]⁺。

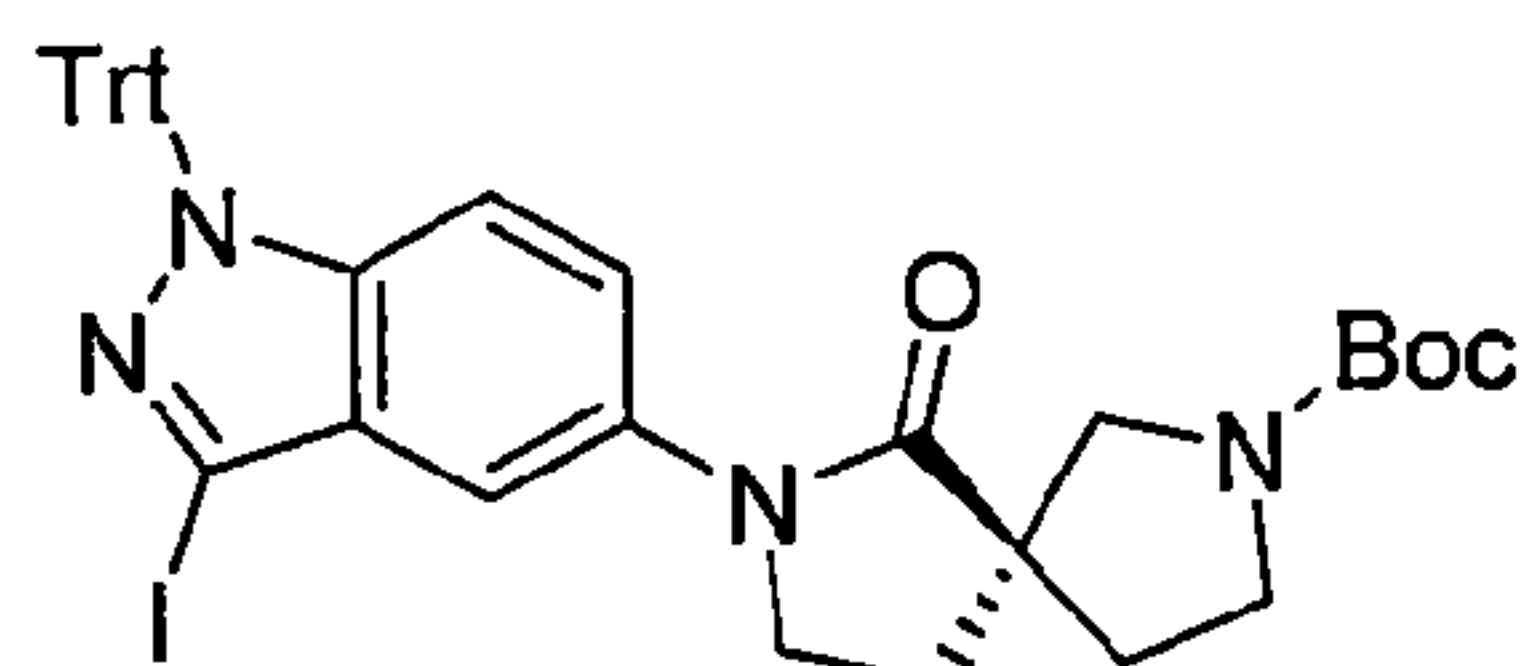


步驟2：(R)-7-(1H-吲唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯：在室溫下向(S)-2-(1H-吲唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(1.1 g, 4.296 mmol)於THF:H₂O (1:1, 20 mL)中之溶液中依序添加NaHCO₃ (1.08 g, 12.890 mmol), Boc₂O (0.79 mL, 3.437 mmol)維持4 h。用水(100 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(2×250 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由管柱層析使用50%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑來純化，得到呈灰白色固體狀之(R)-7-(1H-吲唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯(1.0 g, 2.808 mmol, 產率63%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.15 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.52-3.38 (m, 2H), 2.37-2.20 (m, 3H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。LCMS: 357.28 [M+H]⁺。

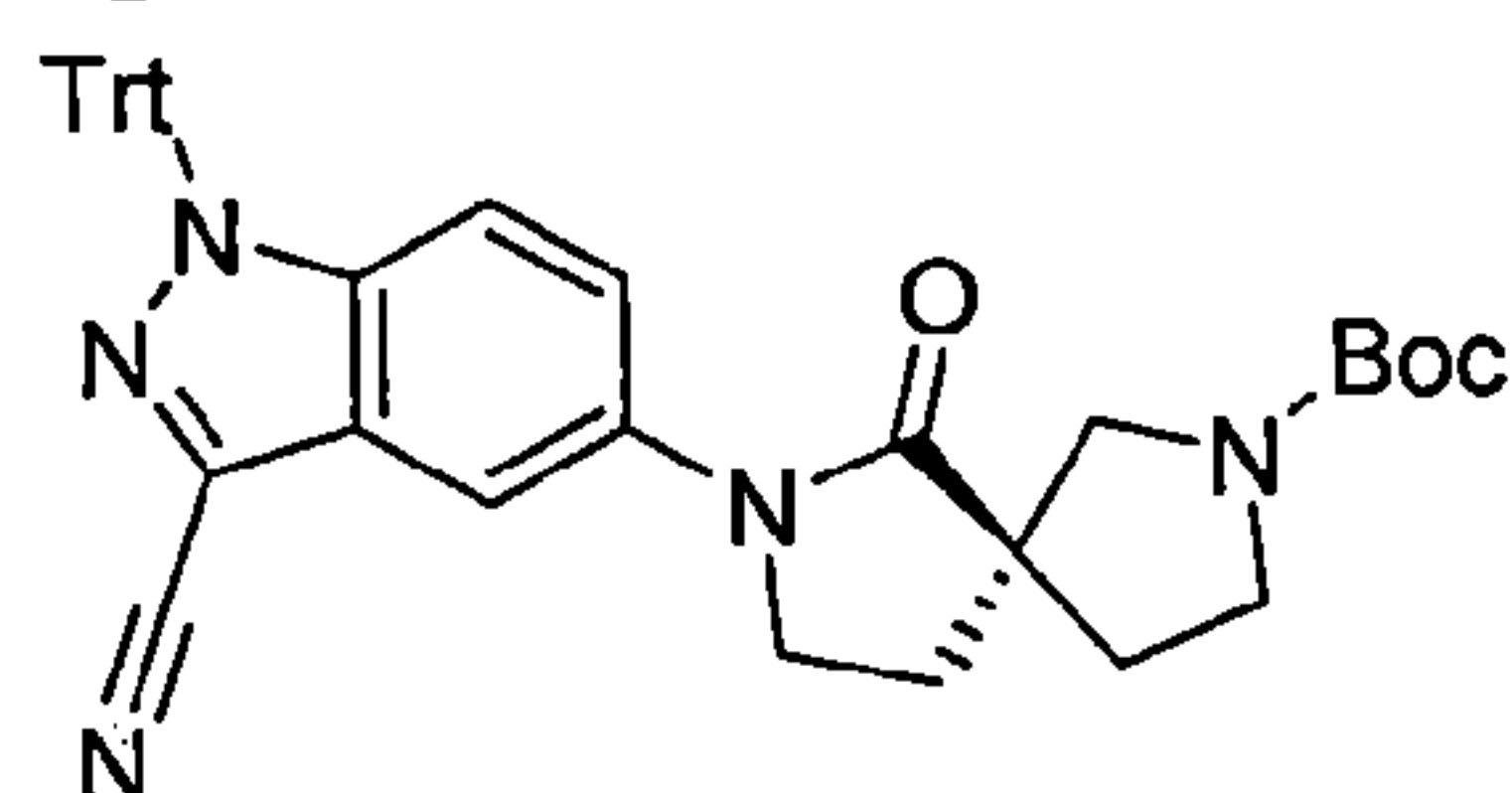


步驟3：(R)-7-(3-碘-1H-吲唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯：在0℃下向(R)-7-(1H-吲唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯(1.0 g, 2.808 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌之溶液中依序添加K₂CO₃ (1.5 g, 11.235 mmol)、I₂ (0.78 g, 3.089 mmol)。在室溫下攪拌混合物3 h。用硫代硫酸鈉(100 mL)及用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取之溶液淬滅反應物。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析使用50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化，得到呈灰白色固體

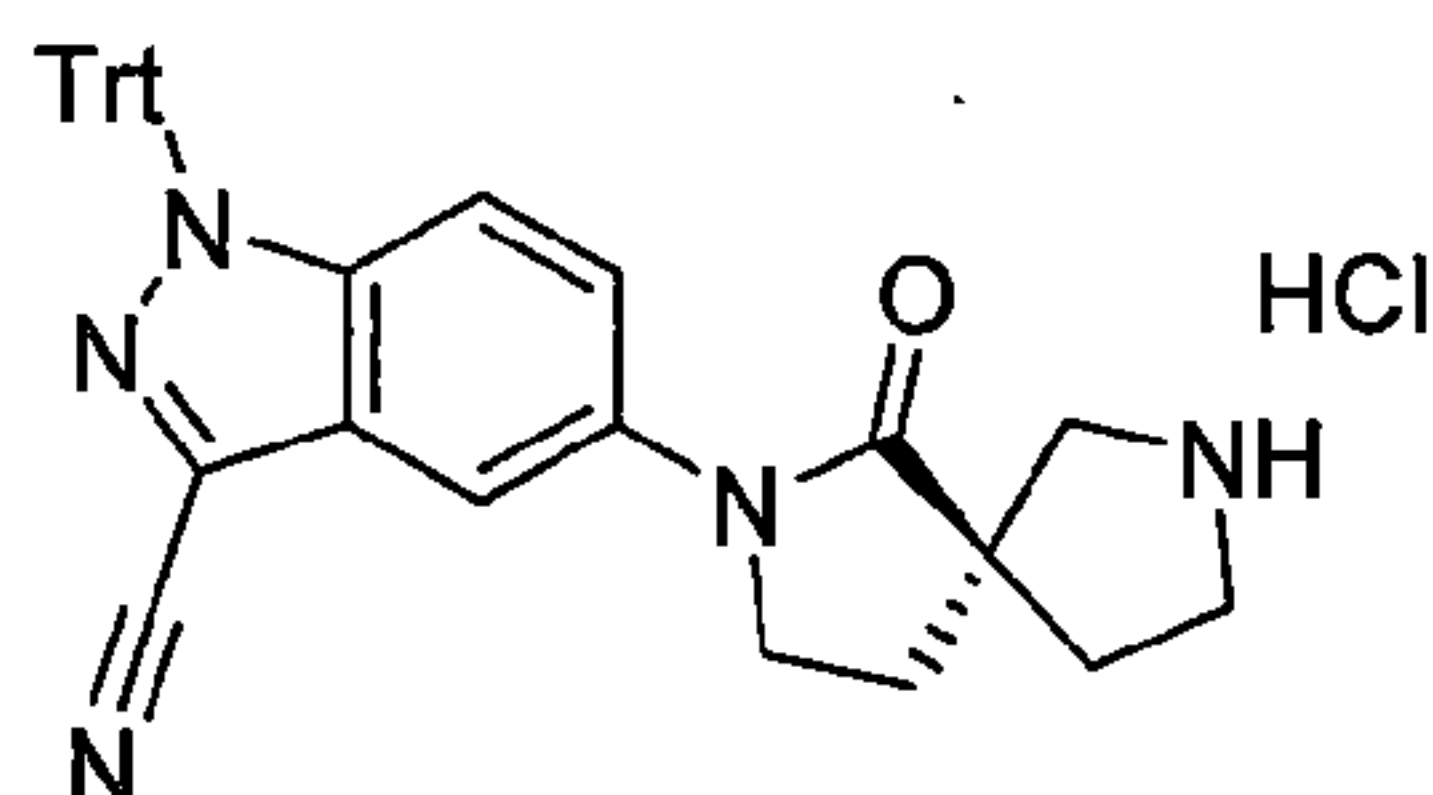
狀之(R)-7-(3-碘-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯(1.0 g, 2.074 mmol, 產率74%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.51 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.6 Hz, 2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.35-3.26 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 2H), 1.95-1.93 (m, 2H)。LCMS: 483.04 [M+H]⁺。



步驟4：(R)-7-(3-碘-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯：在室溫下向(R)-7-(3-碘-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯(1.0 g, 2.074 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加K₂CO₃ (1.4 g, 10.373 mmol)、TBAI (0.038 g, 0.103 mmol)及三苯甲基氯(0.635 g, 2.282 mmol)。在75℃下攪拌混合物4小時。用水(50 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析使用30%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化，得到呈灰白色固體狀之(R)-7-(3-碘-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯(900 mg, 124.309 mmol, 產率60%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 10H), 7.16-7.13 (m, 6H), 6.37 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.46-3.28 (m, 4H), 2.11-2.07 (m, 3H), 1.84-1.96 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。LCMS: 669.23 [M-^tBu+H]⁺。



步驟5：(*R*)-7-(3-氰基-1-三苯甲基-1*H*-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯：在室溫下向(*R*)-7-(3-碘-1-三苯甲基-1*H*-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯(0.31 g, 428.176 mmol)於DMF (15 mL)中攪拌且脫氣之之溶液溶液中添加Zn(CN)₂、Zn散劑及Pd(PPh₃)₄。在100℃下攪拌混合物16 h。用水(50 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析使用20%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑來純化，得到呈灰白色固體狀之(*R*)-7-(3-氰基-1-三苯甲基-1*H*-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯(150 mg, 288.924 mmol, 產率56%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77-7.11 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 9H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.47 (d, *J* = 9 Hz), 3.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.47-3.33 (m, 2H), 2.35-2.10 (m, 3H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。LCMS: 568.38 [M-^tBu+H]⁺。

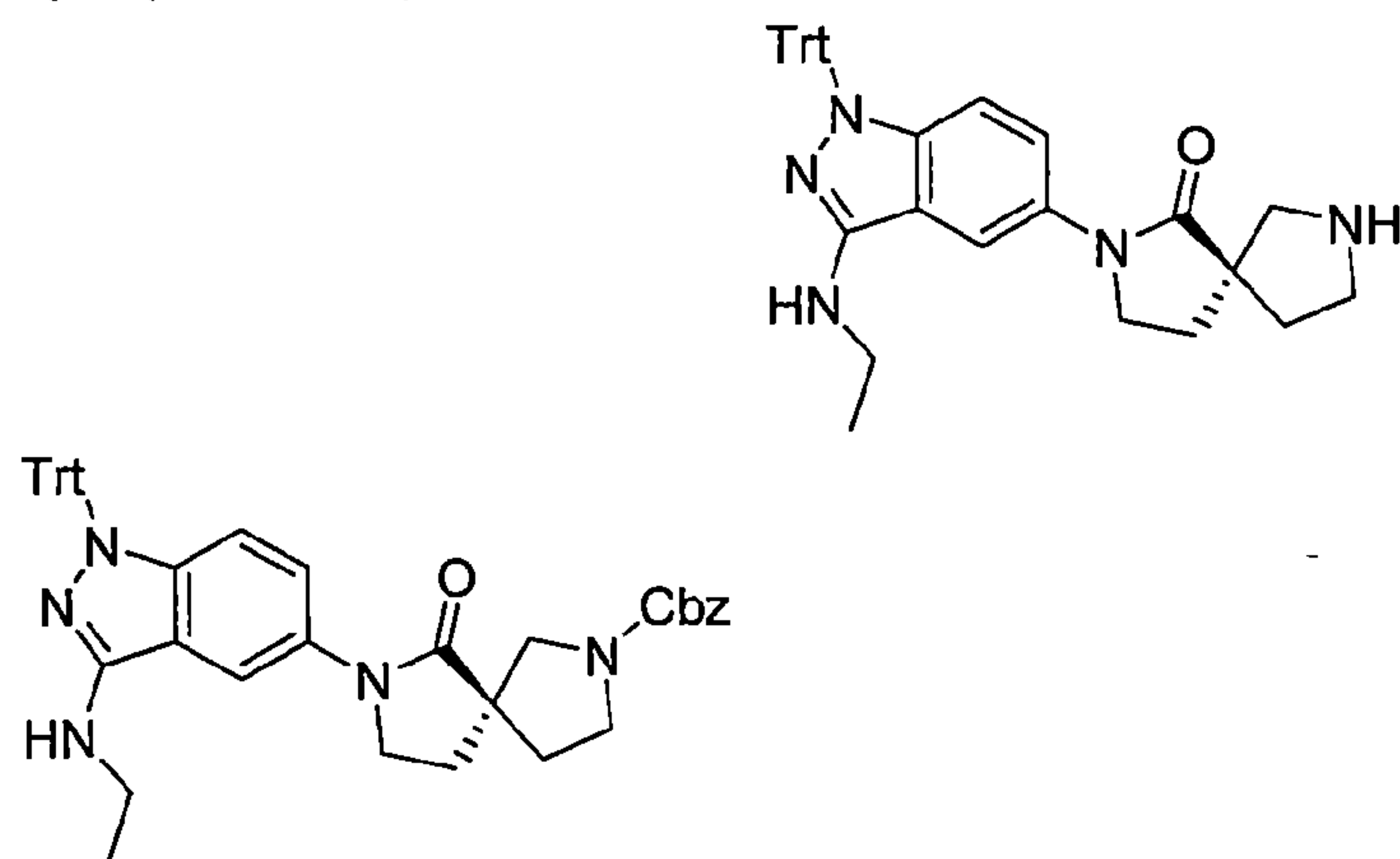


步驟6：(*S*)-5-(1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-三苯甲基-1*H*-吡啶-3-甲腈鹽酸鹽：在室溫下向(*R*)-7-(3-氰基-1-三苯甲基-1*H*-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯(150 mg, 288.92 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加4.0 M HCl:1,4-二噁烷(3 mL)。在室溫下攪拌混合物2 h。反應完成後，蒸發溶劑且用Et₂O (5 mL)濕磨，得到呈灰白色固體狀之(*S*)-5-(1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-三苯甲基-1*H*-吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(0.125 g, 0.223 mmol, 產率93%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.145 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 9.3 Hz, 1.5 Hz,

1H), 7.39-7.27 (m, 9H), 7.18-7.11 (m, 6H), 6.56 (d, 9.6 Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.36-3.25 (m, 4H), 2.25-2.02 (m, 4H)。

中間物28

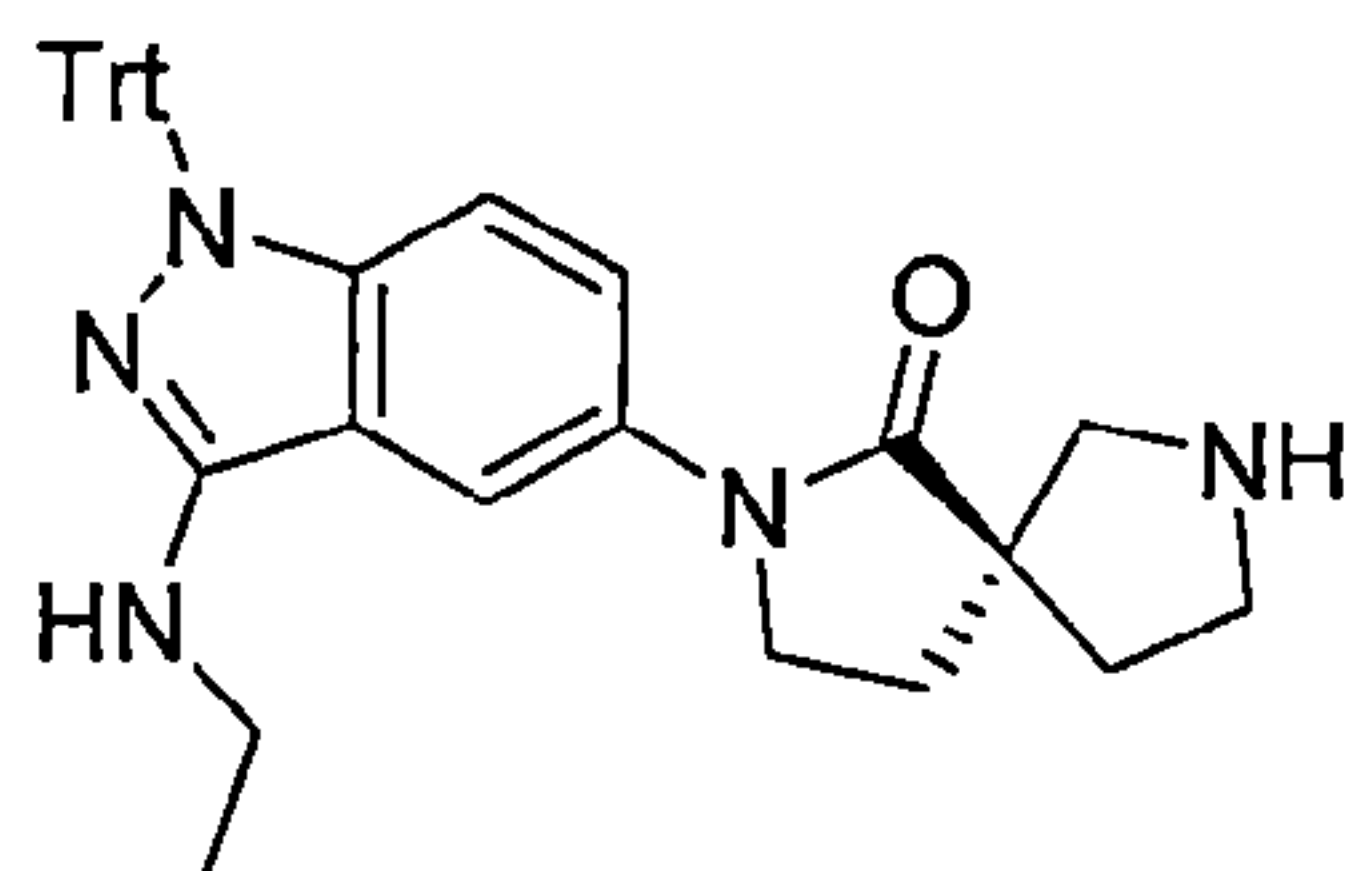
(S)-2-(3-(乙胺基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



步驟1：(R)-7-(3-(乙胺基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-

2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯：向(R)-7-(3-碘-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(850 mg, 1.12 mmol)於DMSO (15 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加碳酸鉀(774 mg, 5.60 mmol)、L-脯氨酸(38 mg, 0.36 mmol)、CuI (21 mg, 0.12 mmol)及乙胺鹽酸鹽(300 mg, 2.24 mmol)。於密封管中使混合物脫氣20 min且在80℃下攪拌16 h。起始物質耗盡後，使混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。向濾液中添加冷水，且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取混合物。用水(30 mL)及鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗化合物藉由combi-flash管柱層析藉由使用50%乙酸乙酯之己烷溶液來純化，得到呈灰白色固體狀之(R)-7-(3-(乙胺基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(400 mg, 0.60 mmol, 產率53%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (br s, 1H), 7.41-7.17 (m, 21H), 6.20 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.08 (br s, 1H), 5.07 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.75 (br t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.64-3.34 (m, 4H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.11 (br t, *J* = 6.8 Hz, 2H),

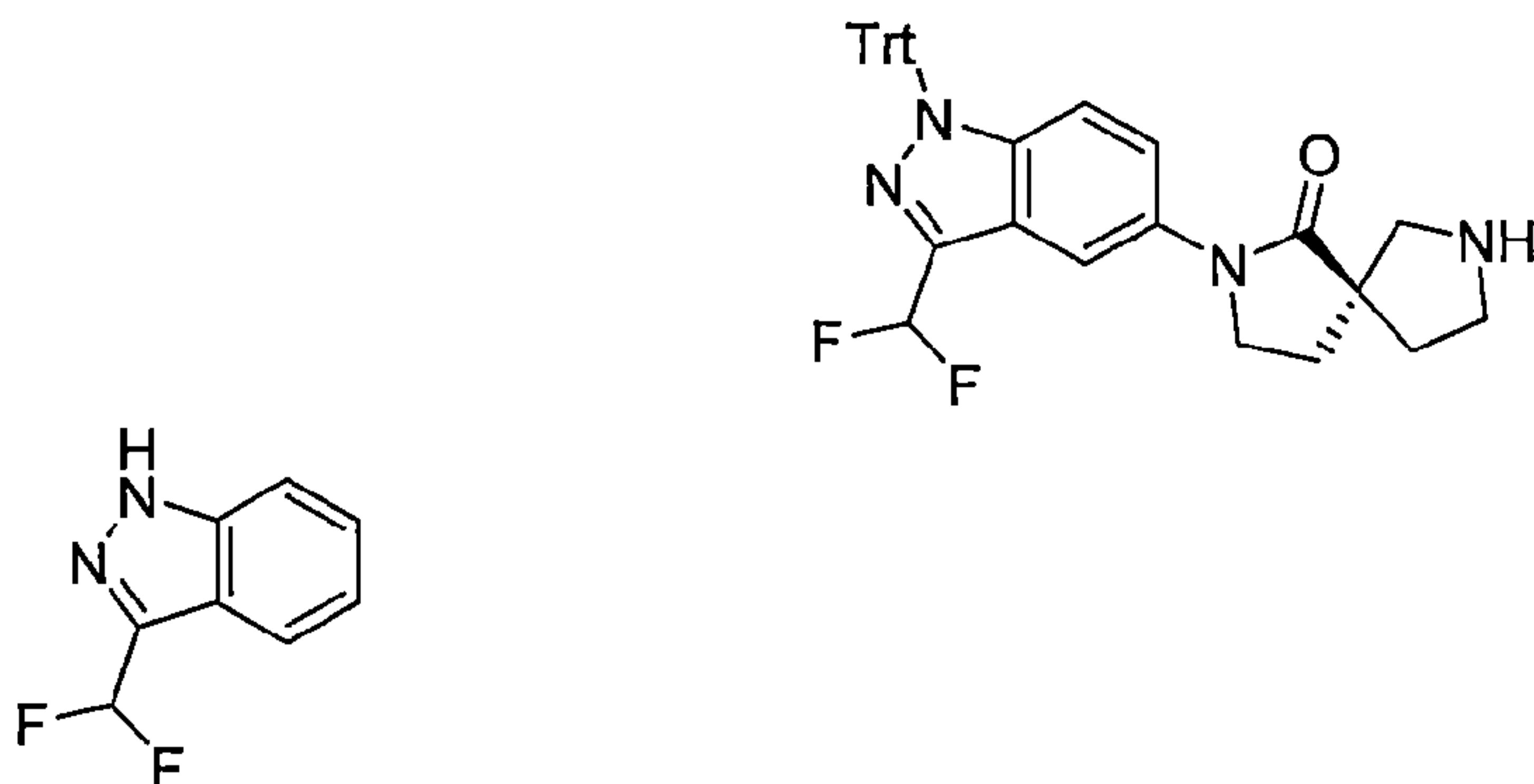
2.04-1.86 (m, 2H), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) 。 LCMS: 676.49 $[M+H]^+$ 。



步驟2：(*S*)-2-(3-(乙胺基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮：向(R)-7-(3-(乙胺基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(250 mg, 0.26 mmol)於甲醇(5 mL)中之攪拌之溶液中添加10% Pd/C (250 mg)。在室溫下在H₂氛圍(30 psi)下攪拌混合物2 h。混合物經由矽藻土過濾且用二氯甲烷洗滌。使有機溶離份濃縮。粗化合物藉由combi-flash管柱層析藉由使用18%甲醇於二氯甲烷中來純化，得到呈灰白色固體狀之(*S*)-2-(3-(乙胺基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(150 mg, 0.27 mmol, 產率75%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.39-7.16 (m, 16H), 6.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.08 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.73 (br t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.20-2.97 (m, 6H), 2.19-1.95 (m, 4H), 1.92-1.77 (m, 1H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) 。 LCMS: 542.43 $[M+H]^+$ 。

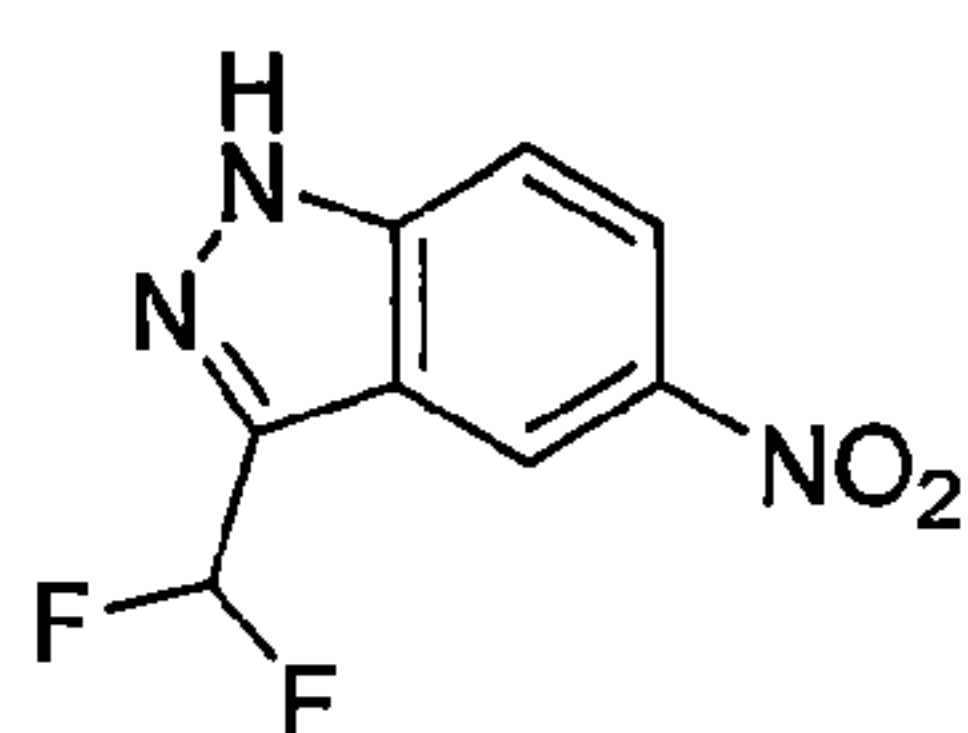
中間物29

(*S*)-2-(3-(二氟甲基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

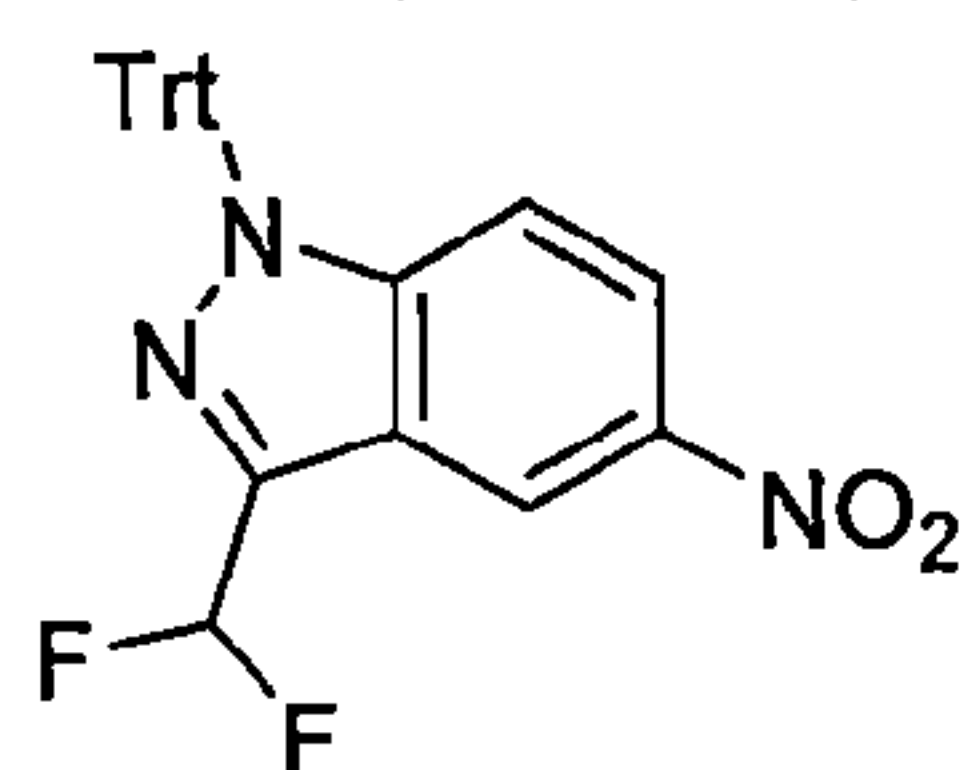


步驟1：3-(二氟甲基)-1H-吲唑：在0℃下將DAST (6.6 g, 0.041

mol)添加至1H-吡啶-3-甲醛(3.0 g, 0.020 mol)中，且在室溫下攪拌混合物5 h。用飽和NaHCO₃水溶液小心淬滅反應物，且用EtOAc (3×300 mL)萃取混合物。用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析(100-200目矽膠)純化，得到呈灰白色固體狀之3-(二氟甲基)-1H-吡啶(1.37 g, 產率40%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.2 (bs, 1H), 7.96 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (bt, *J* = 54.4 Hz, 1H)。LCMS: 168.99 [M+H]⁺。

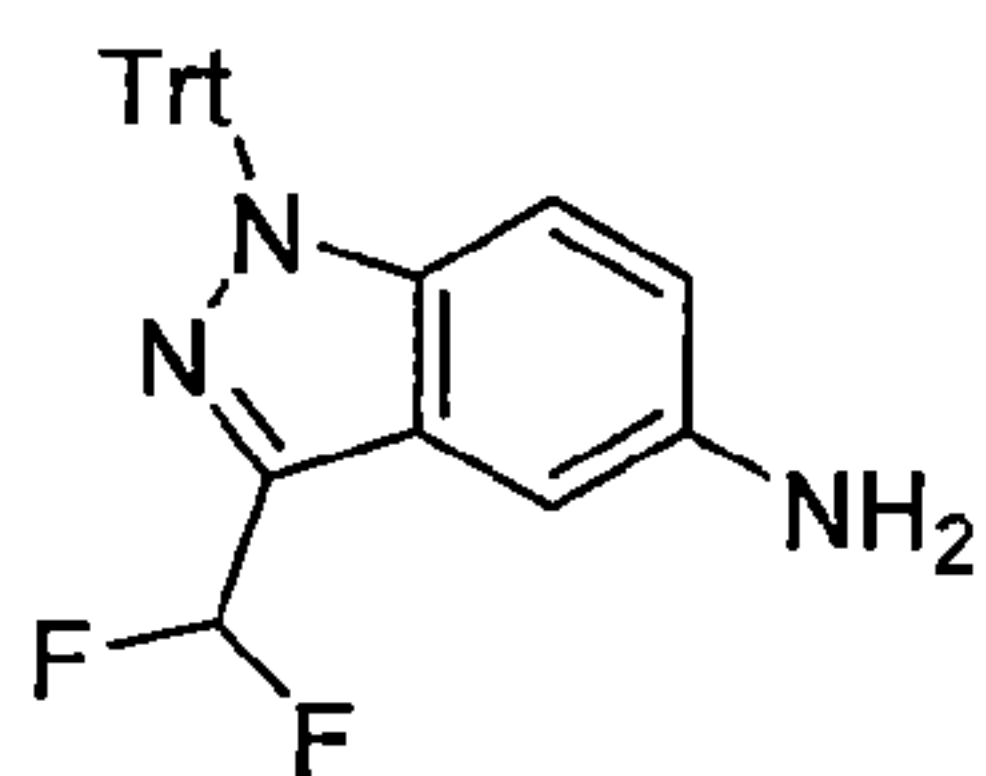


步驟2：3-(二氟甲基)-5-硝基-1H-吡啶：在0℃下向3-(二氟甲基)-1H-吡啶(1.3 g, 0.0077 mol)於硫酸(4 mL)中之攪拌之溶液中添加H₂SO₄:HNO₃ (1:1, 3.6 mL)之混合物。在0℃下攪拌混合物30 min。用水稀釋混合物且用EtOAc (3×250 mL)萃取。用鹽水(300 mL)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析(100-200目矽膠)純化，得到呈灰白色固體狀之3-(二氟甲基)-5-硝基-1H-吡啶(0.96 g, 產率58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.02 (bt, *J* = 53.6 Hz, 1H)。LCMS: 212.12 [M-H]⁺。

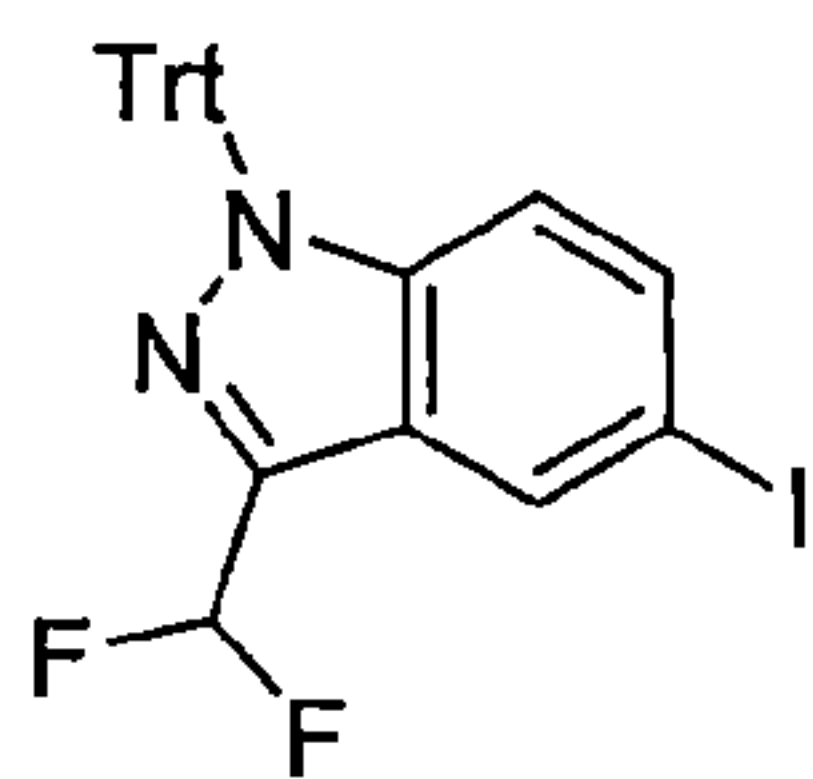


步驟3：3-(二氟甲基)-5-硝基-1-三苯甲基-1H-吡啶：向3-(二氟甲基)-5-硝基-1H-吡啶(1.2 g, 0.0056 mol)於乙腈(30 mL)中之攪拌之溶液中添加固體K₂CO₃ (2.30 g, 0.0168 mol)及(氯甲烷三基)三苯(2.33

g, 0.0084 mol)。在室溫下攪拌混合物 5 h。用水稀釋混合物且用 EtOAc (2×250 mL) 萃取。合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析(100-200目矽膠)純化，得到呈灰白色固體狀之 3-(二氟甲基)-5-硝基-1-三苯甲基-1H-吡啶 (1.65 g, 產率 65%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 15H), 6.91 (bt, *J* = 54.0 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H)。



步驟 4：3-(二氟甲基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-胺：在 H₂ 下向 3-(二氟甲基)-5-硝基-1-三苯甲基-1H-吡啶 (1.6 g, 0.0035 mol) 於甲醇 (20 mL) 中之溶液中添加 10% Pd/C (0.8 g) 且在室溫下攪拌混合物 16 h。混合物經由矽藻土床過濾且減壓濃縮。獲得之粗物質未經任何進一步純化即用於下一步驟中，得到 3-(二氟甲基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-胺 (1.2 g, 產率 80%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.40-7.25 (m, 9H), 7.15-7.10 (m, 7H), 6.82 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H)。LCMS: 426.31 [M+H]⁺。



步驟 5：3-(二氟甲基)-5-碘-1-三苯甲基-1H-吡啶：向 3-(二氟甲基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-胺 (1.2 g, 0.0028 mol) 於 THF (20 mL) 中之攪拌之溶液中添加亞硝酸異戊酯 (0.99 g, 0.0084 mol)、CuI (0.53 g, 0.0028) 及 CH₂I₂ (3.73 g, 0.014 mol)。將混合物加熱至 75 °C 維持 30 min。用水 (100 mL) 稀釋混合物且用 EtOAc (2×250 mL) 萃取。合併之

•



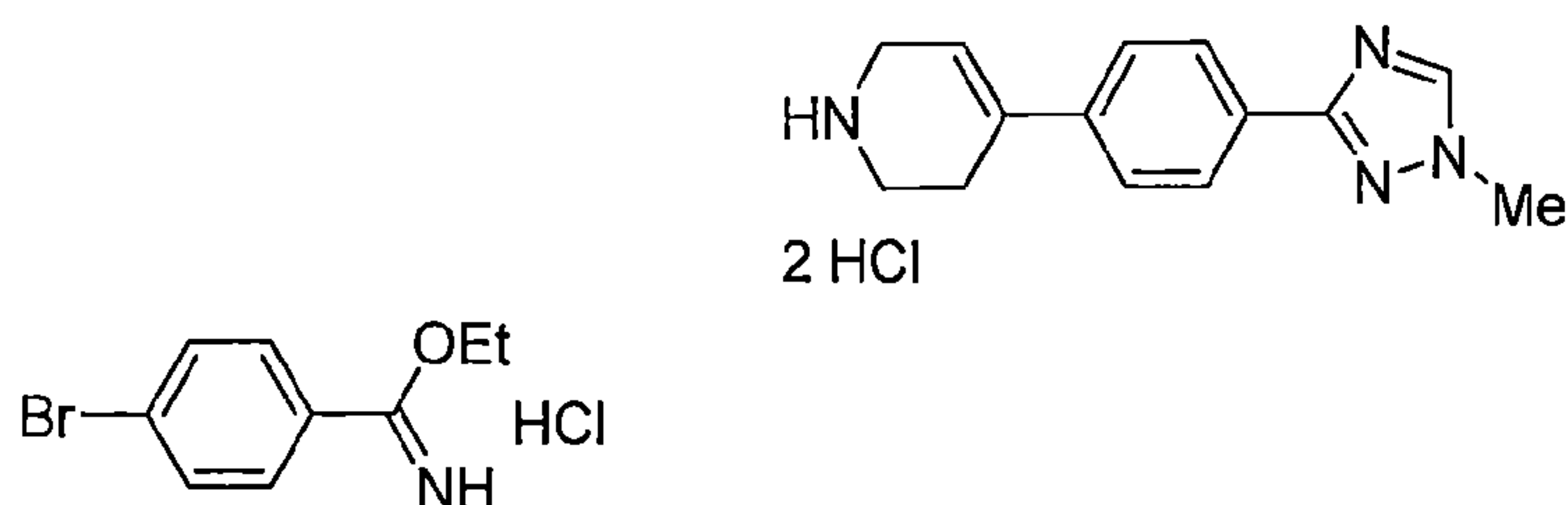
•



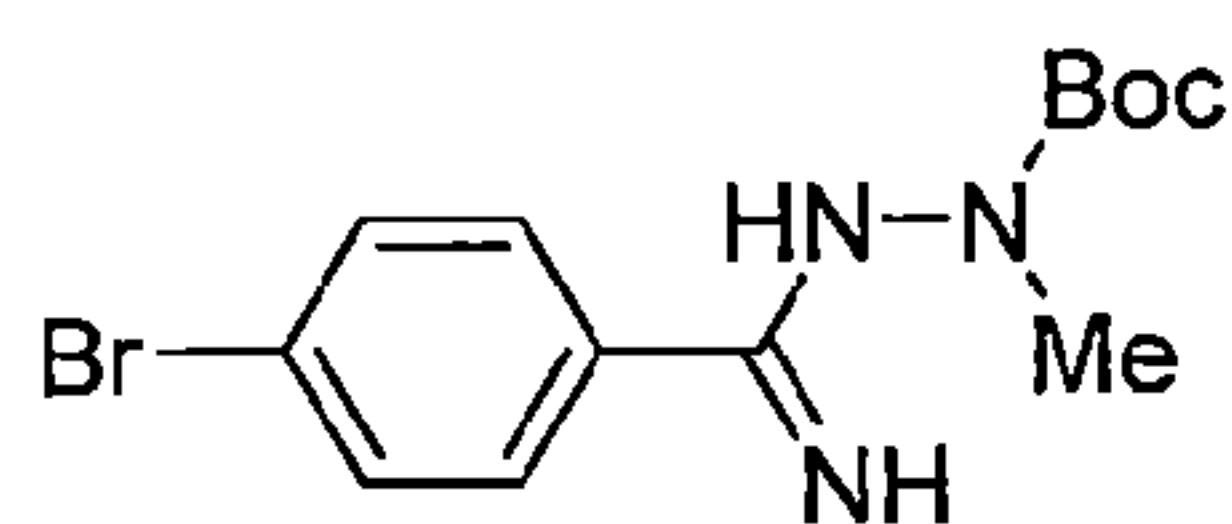
步驟7：(S)-2-(3-(二氟甲基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮：在H₂下向(R)-7-(3-(二氟甲基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(400 mg, 0.586 mmol)於甲醇(10 mL)中之攪拌之溶液中添加10% Pd/C (400 mg)。在室溫下攪拌混合物3 h。混合物經由矽藻土床過濾且用10% MeOH:DCM洗滌。合併之有機層經旋轉蒸發器濃縮，得到粗物質(S)-2-(3-(二氟甲基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(200 mg, 產率62%)。此物質未經任何進一步純化即用於下一步驟中。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 10H), 7.16-7.10 (m, 6H), 6.45 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.92-2.78 (m, 4H), 2.15-1.93 (m, 3H), 1.74-1.67 (m, 1H)。LCMS: 549.41 [M+H]⁺。

中間物30

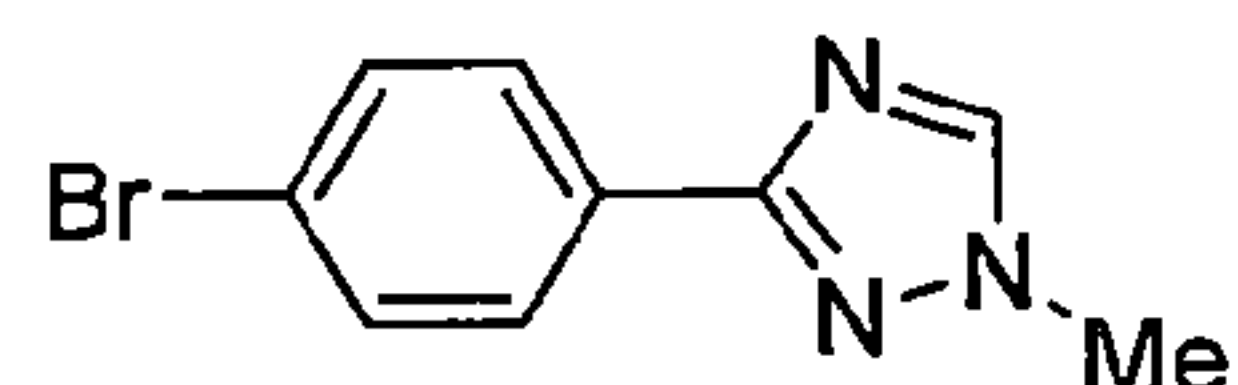
4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶二鹽酸鹽



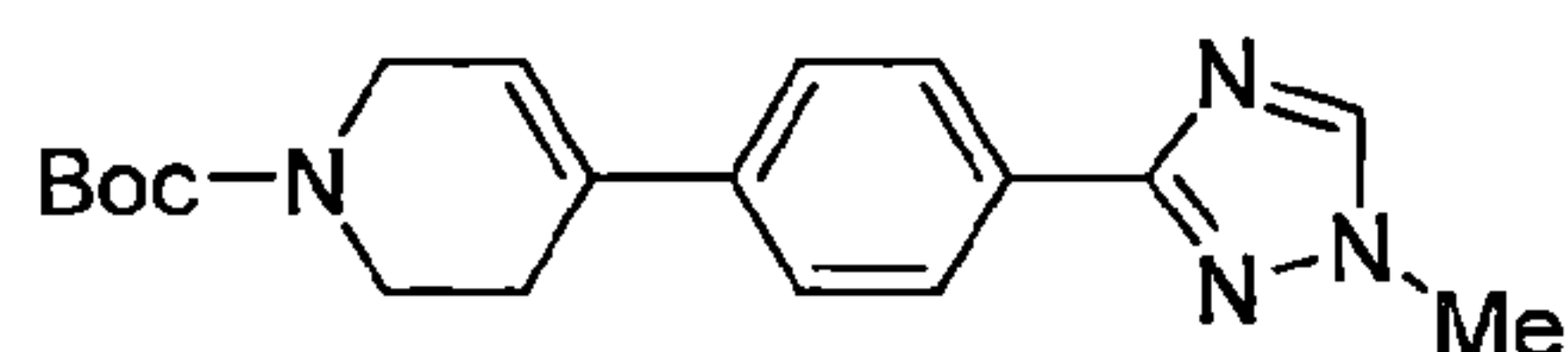
步驟1：4-溴苯醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽：在0℃下向4-溴苯甲腈(40 g, 222 mmol)懸浮於無水乙醇(800 mL)中之攪拌之溶液中。首先將HCl氣體(自NaCl及H₂SO₄產生)劇烈鼓泡1 h，且接著緩慢5 h。在室溫下攪拌溶液隔夜。使溶劑濃縮。用醚(300 mL)洗滌獲得之固體且乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-溴苯醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(40 g, 573 mmol, 產率68%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 12.71 (br s, 1H), 12.01 (br s, 1H), 8.28 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.94 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.80-1.49 (m, 3H)。LCMS: 228.11 (M+H)⁺。



步驟2：2-((4-溴苯基)(亞胺基)甲基)-1-甲胼-1-甲酸第三丁酯：在室溫下向4-溴苯醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(35 g, 132.5 mmol)於吡啶(350 mL)中之溶液中添加1-甲胼甲酸第三丁酯(23.73 mL, 159.0 mmol)，且攪拌混合物16 h。減壓濃縮溶劑。獲得之膠質液體用乙醚(200 mL)濕磨，得到固體，過濾，再用乙醚(100 mL)洗滌且乾燥，得到2-((4-溴苯基)(亞胺基)甲基)-1-甲胼甲酸第三丁酯鹽酸鹽(35 g, 106.3 mmol, 產率79%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。LCMS: 328.17 [M+H]⁺。

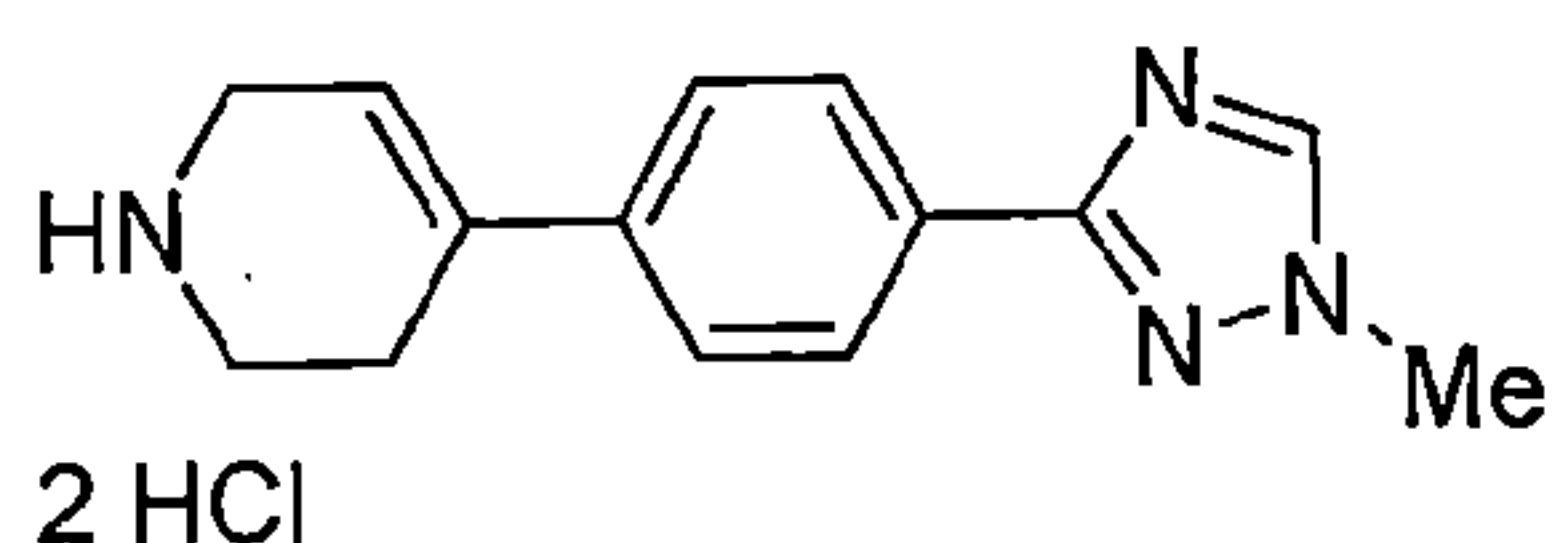


步驟3：3-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑：在室溫下向2-((4-溴苯基)(亞胺基)甲基)-1-甲胼甲酸第三丁酯鹽酸鹽(50 g, 8.79 mmol)中添加甲酸(750 mL)且接著回流16 h。濃縮混合物，且用飽和碳酸氫鈉水溶液處理殘餘物。用乙酸乙酯(3×800 mL)萃取混合物。用鹽水(2×150 mL)洗滌合併之有機層，乾燥且濃縮，得到固體。用醚(300 mL)洗滌固體且乾燥，得到呈灰白色固體狀之3-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑(22 g, 92.4 mmol, 產率77%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 3.64 (s, 3H)。LCMS: 238.05 [M+H]⁺。



步驟4：4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯：向3-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑(22 g, 92.43 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(31.41 g, 101.68 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷：

水(5:1, 240 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加碳酸鉀(38.26 g, 277.2 mmol)。使混合物脫氣10 min。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) DCM錯合物(3.77 g, 4.62 mmol)。使混合物脫氣10 min, 之後回流16 h。使混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。向濾液中添加冷水, 且用乙酸乙酯(3×500 mL)萃取混合物。用水(2×100 mL)及鹽水(1×100 mL)洗滌合併之有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用3%甲醇於二氯甲烷中作為溶離劑來純化, 得到4-(4-(1-甲基-1H-1, 2, 4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(20 g, 58.65 mmol, 產率63%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.06-8.04 (m, 3H), 7.45 (d, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 2.56 (br, 2H), 1.49 (s, 9H)。LCMS: 341.27 [M+H]⁺。

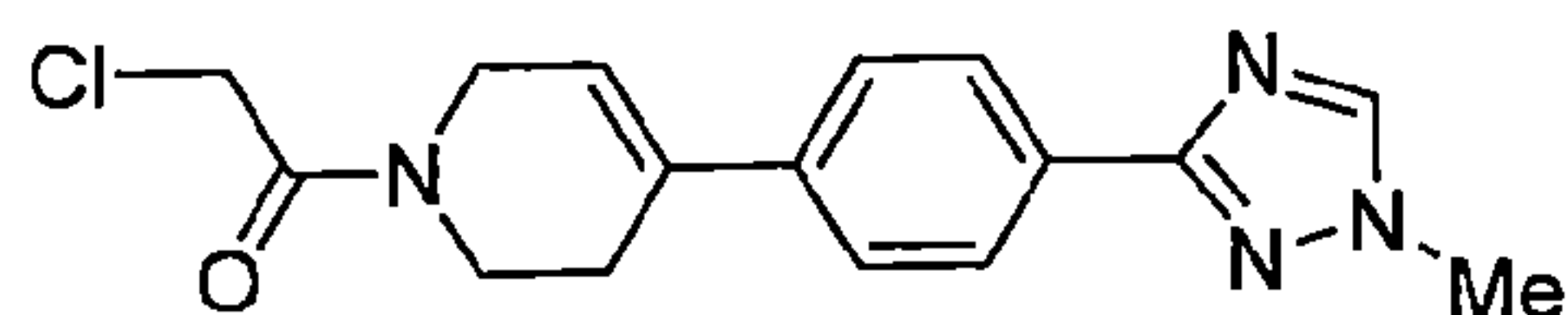


步驟5：4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶：向於1,4-二噁烷(100 mL)中之4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(20 g, 58.65 mmol)中添加4 M HCl:1,4-二噁烷(300 mL), 且在室溫下攪拌混合物2 h。濃縮混合物且用乙醚(300 mL)濕磨, 得到呈灰白色固體狀之4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽(15.5 g, 56.15 mmol, 產率96%)。粗物質未經純化即用於下一步驟。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (br s, 2H), 8.65 (br s, 1H), 8.00 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.29 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (br s, 2H), 3.30 (br s, 2H), 2.73 (br s, 2H)。LCMS: 241.34 [M+H]⁺。

中間物31

2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-

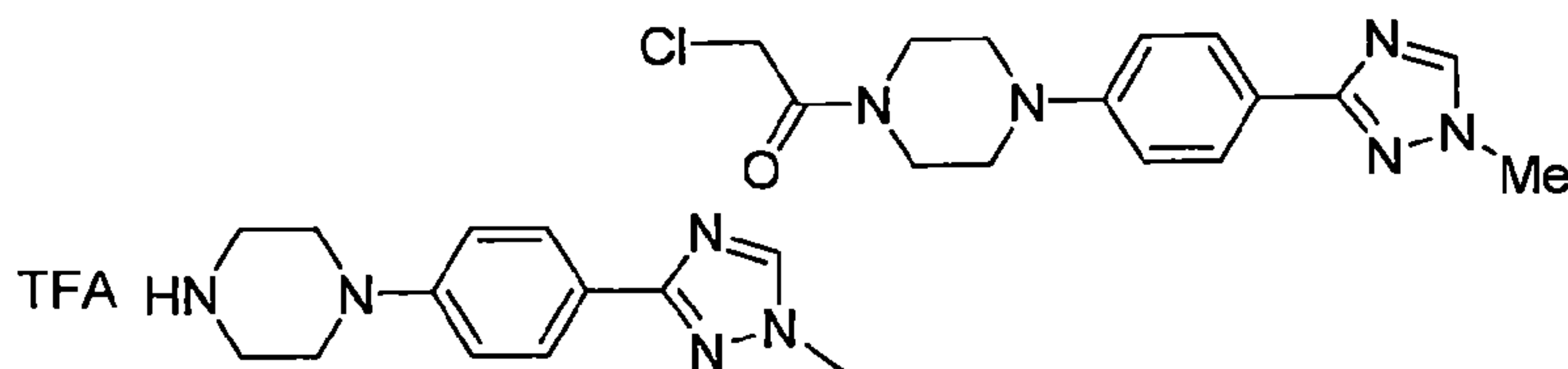
基)乙-1-酮



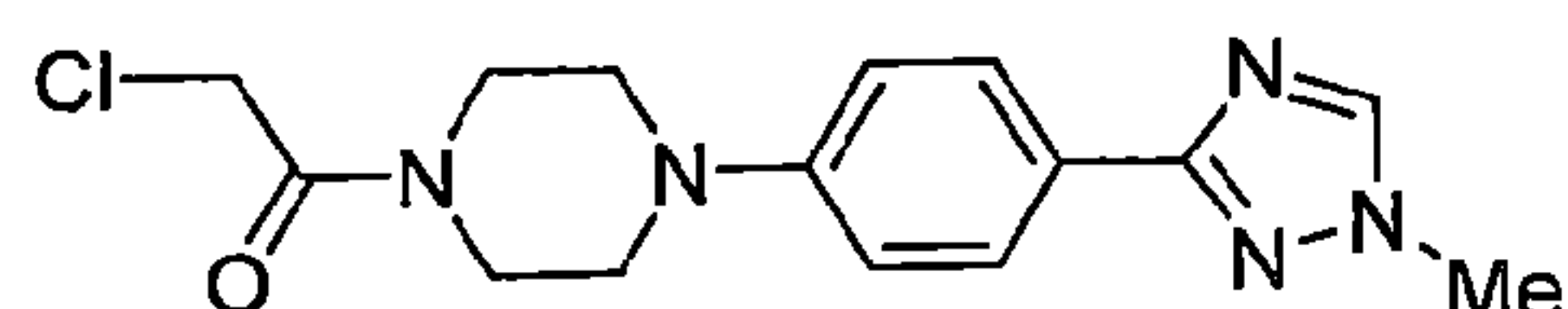
在0°C下向4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽(38 g, 137.68 mmol)於二氯甲烷(1520 mL)中之攪拌之溶液中依序添加三乙胺(191.26 mL, 826.08 mmol)、氯乙醯氯(683 mL, 413.08 mmol)。在0°C下攪拌混合物1 h。用水(1000 mL)稀釋混合物且用二氯甲烷(3×1000 mL)萃取。用鹽水(500 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。用DMSO:H₂O (1:100, 2.5 L)濕磨化合物，得到呈淡棕色固體狀之2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(24.3 g, 76.65 mmol, 產率55%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.55 (dd, *J*=4.8, 8.1 Hz, 2H), 6.28 (br s, 1H), 4.46 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77-3.62 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 2H)。LCMS: 317.12 [M+H]⁺。

中間物32

2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮



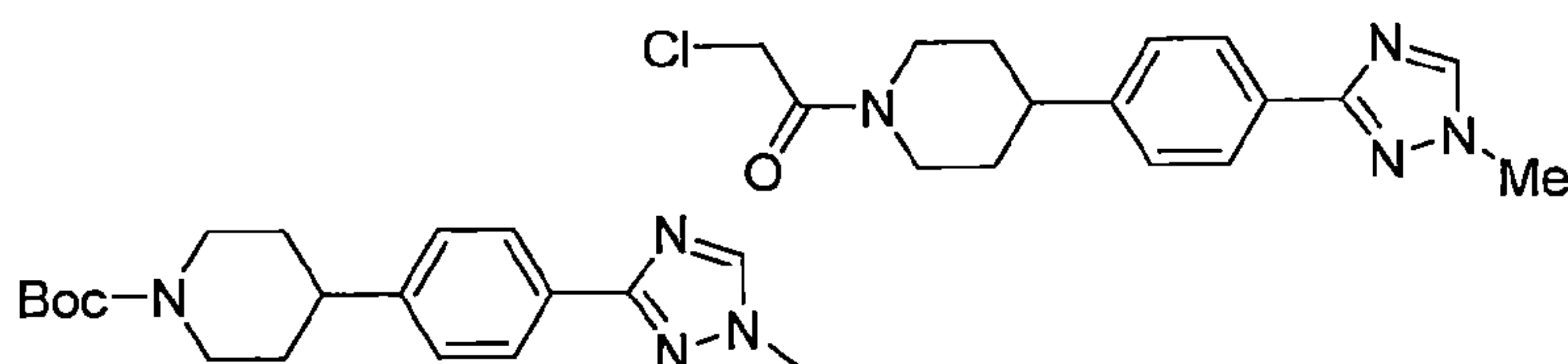
步驟1：1-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪三氟乙酸鹽：向4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.5 g, 4.37 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TFA (5 mL)。攪拌混合物6 h。減壓移除溶劑，得到粗物質，其未經進一步純化用於下一步驟中。



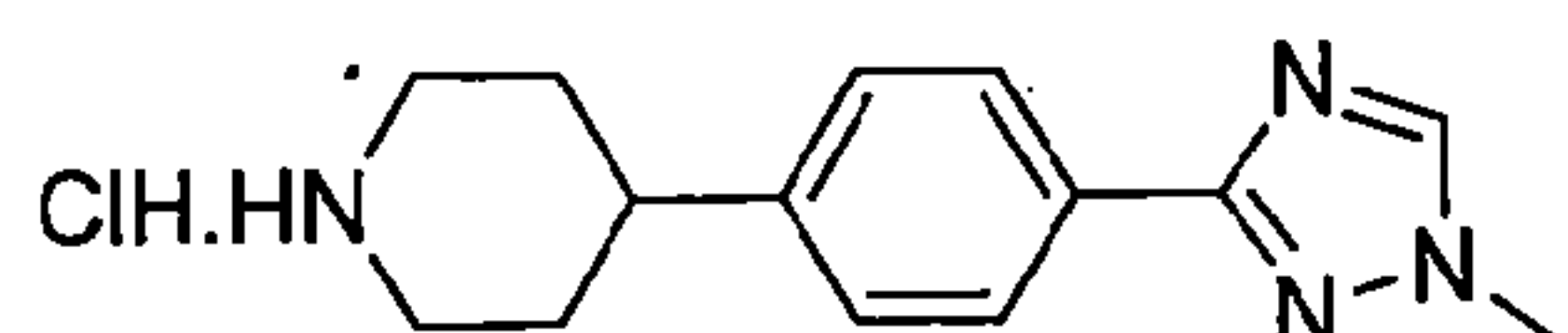
步驟2：2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮：將1-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪三氟乙酸鹽溶解於DCM (10 mL)中且之後添加Et₃N (3.0 mL, 21.52 mmol)。在室溫下添加氯乙酸酐(600 mg, 3.50 mmol)且攪拌混合物隔夜。反應完成後，將混合物傾入水中且用DCM萃取。有機層經Mg₂SO₄乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠管柱急驟層析用0-20%乙酸乙酯於DCM中溶離來純化，得到2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(706 mg, 51%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H)。

中間物33

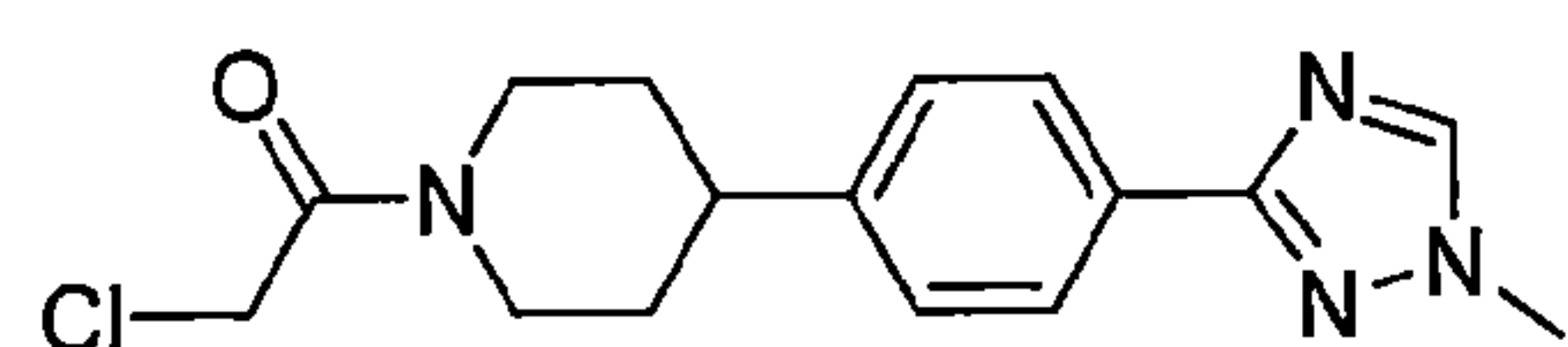
2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶-1-基)乙酮



步驟1：4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯：向4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(2.5 g, 7.35 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液中添加10%濕Pd/C (1 g)。使混合物氫化8 h。接著使混物流經矽藻土，且濃縮濾液，得到4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g, 5.84 mmol, 產率80%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.08 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.93-2.57 (m, 3H), 1.77 (br d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.60-1.31 (m, 2H), 1.30 (s, 9H)。LCMS: 287.16 [M-第三丁基+H]⁺。



步驟2：4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶鹽酸鹽：向4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2 g, 5.84 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)中之攪拌之溶液中添加4M HCl於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物2 h。使混合物濃縮且用乙醚(50 mL)濕磨，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶鹽酸鹽(1.6 g, 5.74 mmol, 產率99%)。粗物質未經進一步純化即用於下一步驟中。

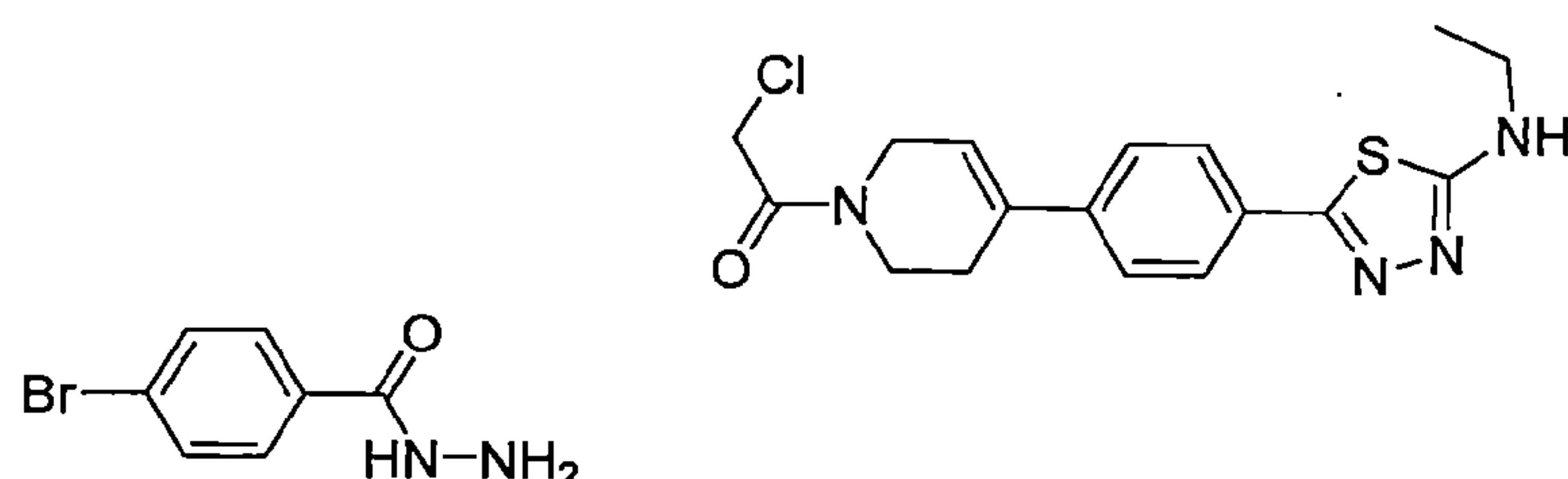


步驟3：2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶-1-基)乙酮：在0℃下向4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶鹽酸鹽(1.6 g, 5.74 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之攪拌之溶液中依序添加三乙胺(4.83 mL, 34.47 mmol)、氯乙醯氯(1.37 mL, 17.23 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。用水(70 mL)稀釋混合物且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠(100-200目)管柱使用5%甲醇於二氯甲烷中純化，得到呈灰白色固體狀之2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶-1-基)乙酮(940 mg, 2.95 mmol, 產率52%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.49 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.99-3.89 (m, 4H), 3.18 (br t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.71 (br t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.84 (br d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.57-1.41 (m, 1H)。LCMS: 319.08 [M+H]⁺。

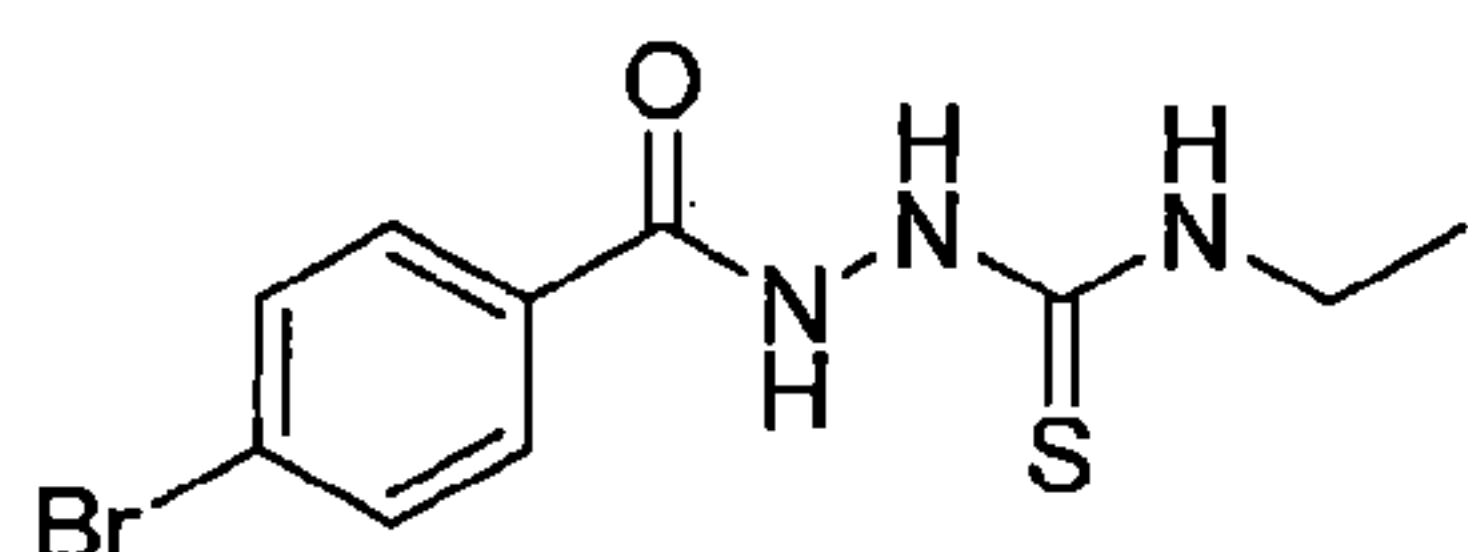
中間物34

2-氯-1-(4-(4-(5-(乙胺基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-

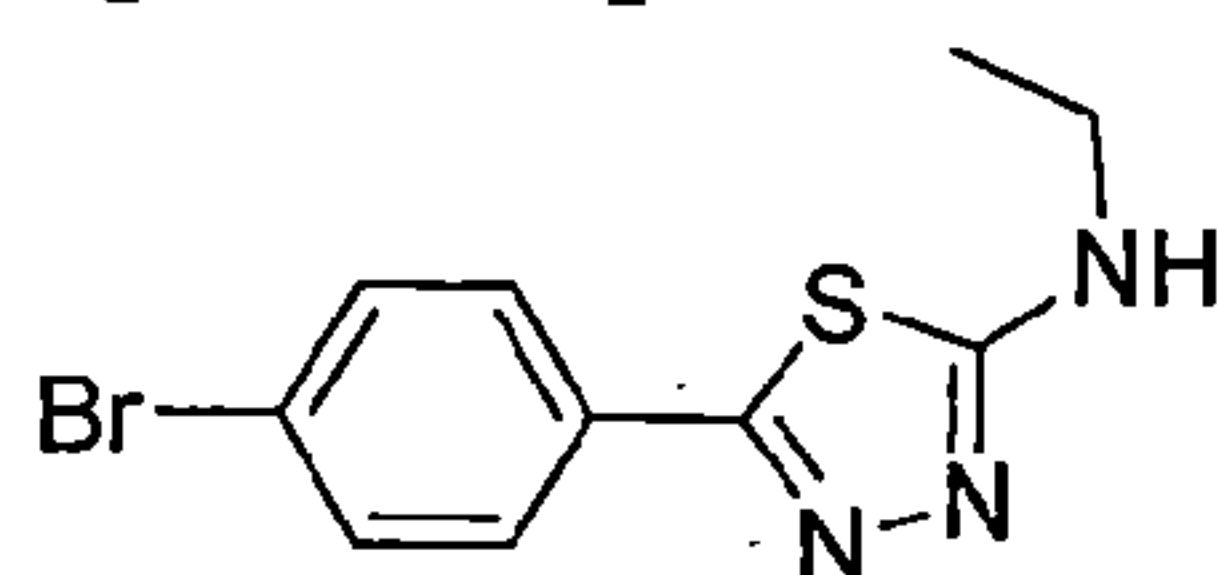
1(2H)-基)乙酮



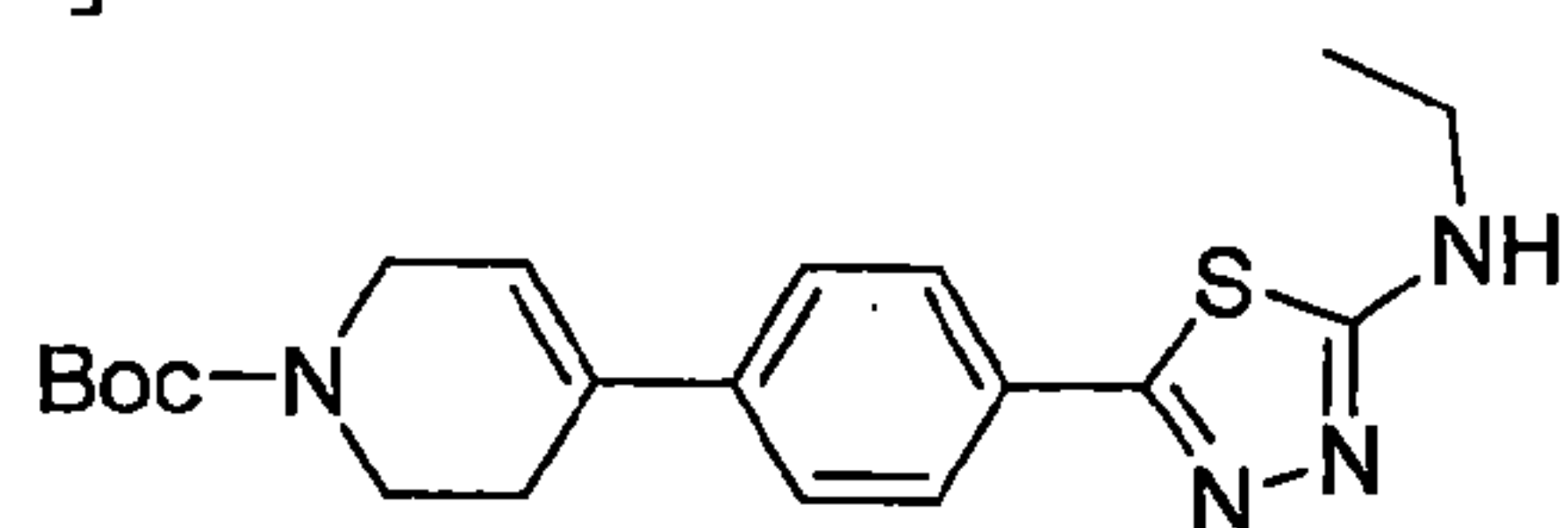
步驟1：4-溴苯醯肼：在室溫下向4-溴苯甲酸甲酯(10 g，46.51 mmol)於甲醇(200 mL)中之攪拌之溶液中添加水合肼(23.2 g，465.1 mmol)。接著使混合物回流16 h。使混合物濃縮，用水(70 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×70 mL)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物用乙醚(30 mL)濕磨，得到呈灰白色固體狀之4-溴苯醯肼(8 g，37.38 mmol，產率80%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68-7.53 (m, 4H), 7.38 (br s, 1H), 4.10 (br s, 2H)。LCMS: 216.89 [M+2H]⁺。



步驟2：2-(4-溴苯甲醯基)-N-乙肼硫代碳醯胺：向4-溴苯醯肼(7 g，32.55 mmol)於THF (200 mL)中之攪拌之溶液中依序添加三乙胺(3.28 g，32.55 mmol)、乙基異硫氰酸酯(3.39 g，1.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物16 h。使反應混合物濃縮且用乙醚(50 mL)濕磨，得到呈灰白色固體狀之2-(4-溴苯甲醯基)-N-乙肼硫代碳醯胺(9 g，29.9 mmol，產率92%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.12 (br t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.44 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。LCMS: 304.2 [M+2H]⁺。



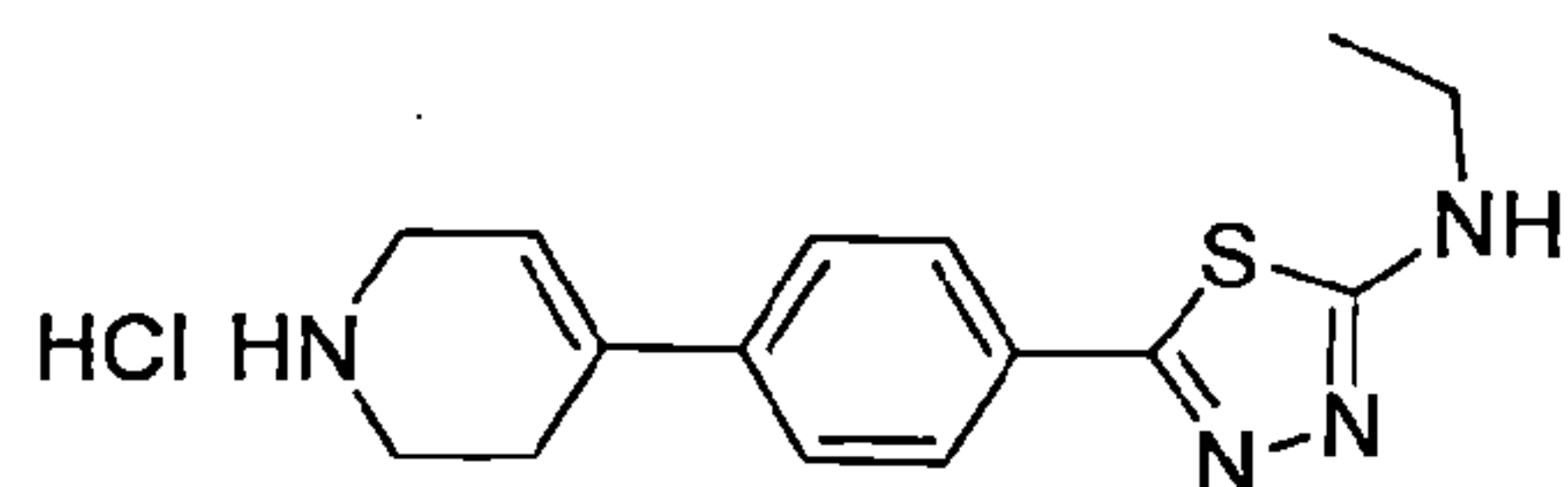
步驟3：5-(4-溴苯基)-N-乙基-1,3,4-噻二唑-2-胺：向2-(4-溴苯甲醯基)-N-乙基硫代碳醯胺(9 g, 29.9 mmol)於N-甲基-2-吡咯啉酮(220 mL)中之攪拌之溶液中依序添加對甲苯磺醯氯(8.55 g, 44.8 mmol)、三乙胺(9.05 g, 89.7 mmol)。在室溫下攪拌混合物2 h。將混合物傾入冰水(70 mL)中，且使固體過濾，得到呈灰白色固體狀之5-(4-溴苯基)-N-乙基-1,3,4-噻二唑-2-胺(6.5 g, 22.96 mmol, 產率77%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.76-7.62 (m, 4H), 3.40-3.29 (m, 2H), 1.20 (br t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。LCMS: 284.15 [M+H]⁺。



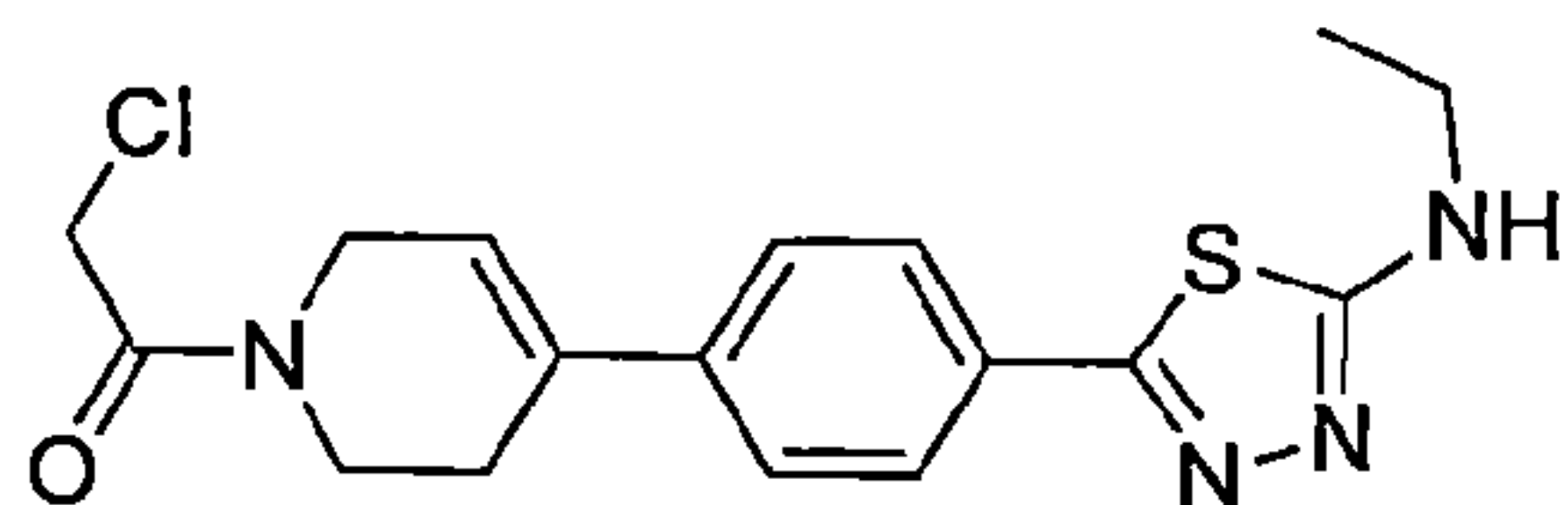
步驟4：4-(4-(5-(乙胺基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯：向5-(4-溴苯基)-N-乙基-1,3,4-噻二唑-2-胺(3 g, 10.63 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(3.61 g, 11.70 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷:水(5:1, 200 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中碳酸鉀(4.4 g, 31.89 mmol)。使混合物脫氣10 min。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) DCM錯合物(868 mg, 1.063 mmol)。使混合物脫氣10 min，且接著回流16 h。使混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。向濾液中添加冷水，且用乙酸乙酯(3×70 mL)萃取混合物。用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用含50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化，得到4-(4-(5-(乙胺基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(3 g, 7.77 mmol, 產率73%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.12 (br s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.10 (br s, 2H), 3.65 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.50-

3.40 (m, 2H), 2.54 (br s, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

LCMS: 387.38 $[M+H]^+$ 。



步驟5：N-乙基-5-(4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1,3,4-噻二唑-2-胺鹽酸鹽：向4-(4-(5-(乙胺基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(3 g, 7.77 mmol)於甲醇(100 mL)中之攪拌之溶液中添加4M HCl於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物2 h。使混合物濃縮且用乙醚(30 mL)濕磨，得到呈灰白色固體狀之N-乙基-5-(4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(2.5 g, 7.75 mmol, 產率99%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (br s, 2H), 8.36 (br s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.32 (br s, 1H), 3.77 (br s, 2H), 3.42-3.27 (m, 4H), 2.67-2.56 (m, 2H), 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。LCMS: 287.32 $[M+H]^+$ 。



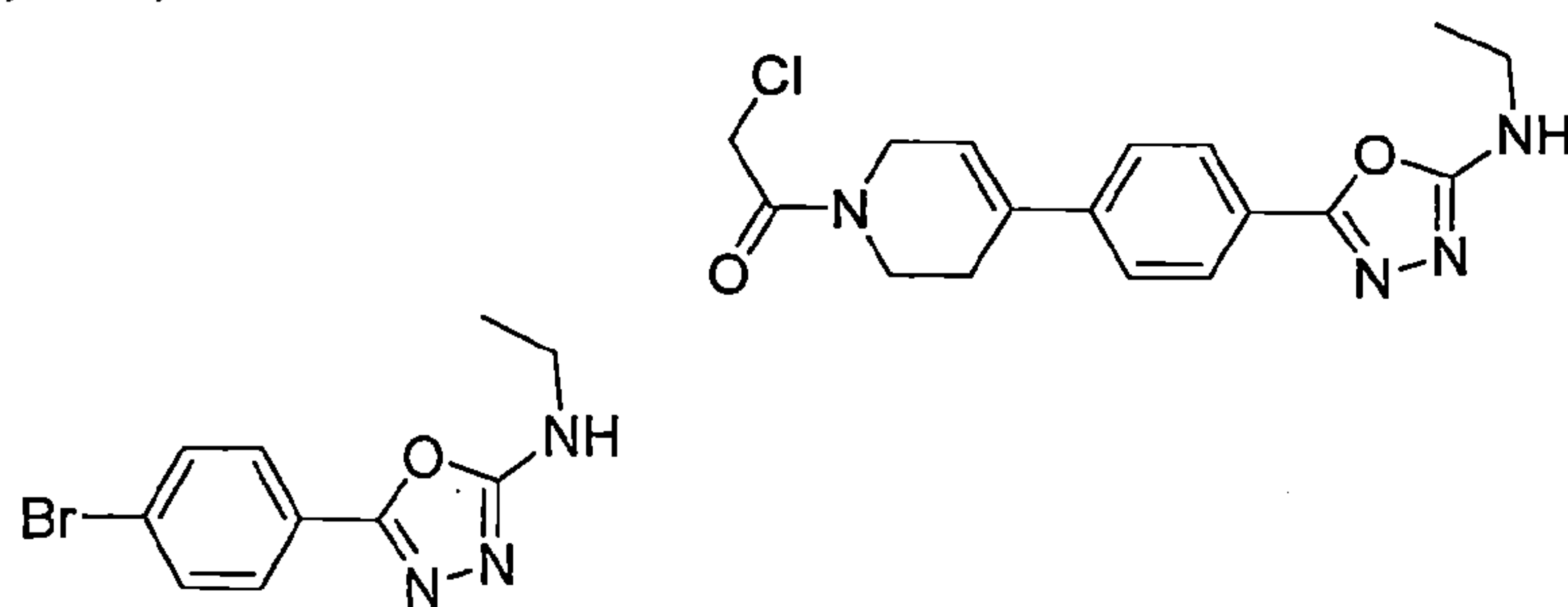
步驟6：2-氯-1-(4-(4-(5-(乙胺基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮：在0°C下向N-乙基-5-(4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(2.5 g, 7.75 mmol)於DCM (100 mL)中之攪拌之溶液中依序添加三乙胺(6.26 mL, 46.51 mmol)、氯乙醯氯(1.85 mL, 23.25 mmol)。在0°C下攪拌混合物1 h。用水(70 mL)稀釋混合物且用DCM (3×50 mL)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠(100-200目)管柱使用5%甲醇於DCM中純化，得到呈白色固體狀之2-氯-1-(4-(4-(5-(乙胺基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(850 mg, 2.348 mmol, 產率30%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (br s,

1H), 7.73 (br d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.54 (br d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.30 (br s, 1H), 4.47 (br d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.18 (br d, $J = 19.1$ Hz, 2H), 3.68 (br s, 2H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.61 (br s, 2H), 1.20 (br t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

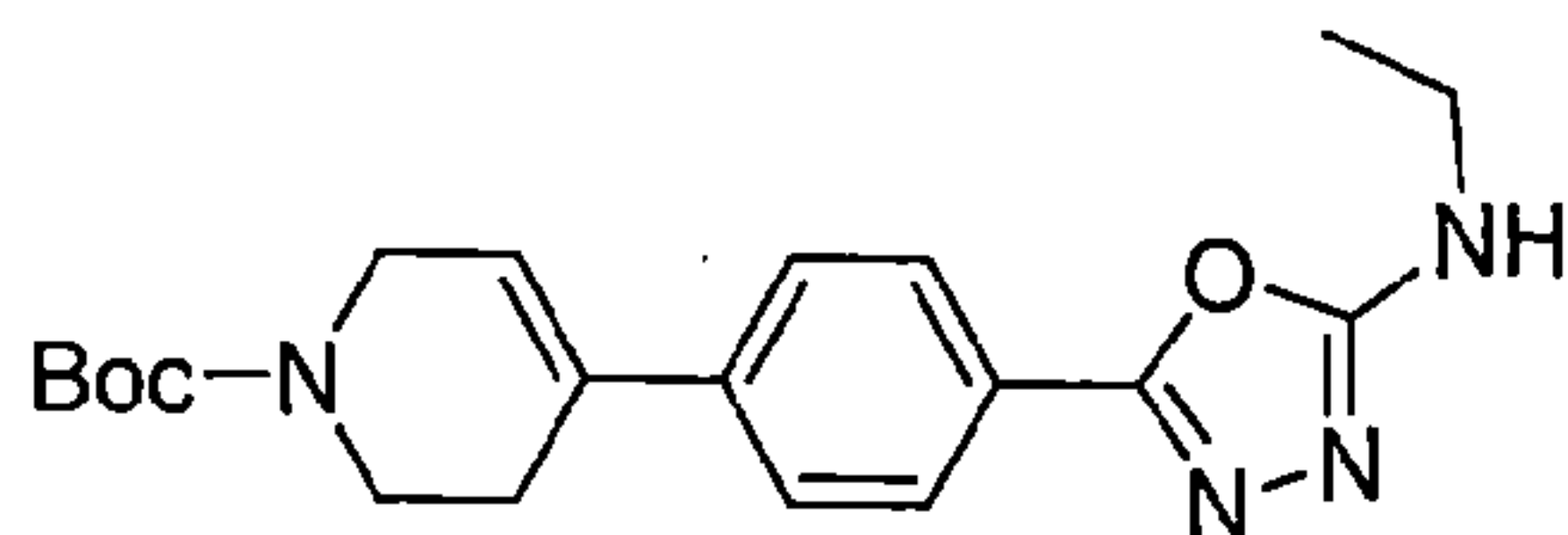
LCMS: 363.32 $[M+H]^+$ 。

中間物35

2-氯-1-(4-(4-(5-(乙胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮

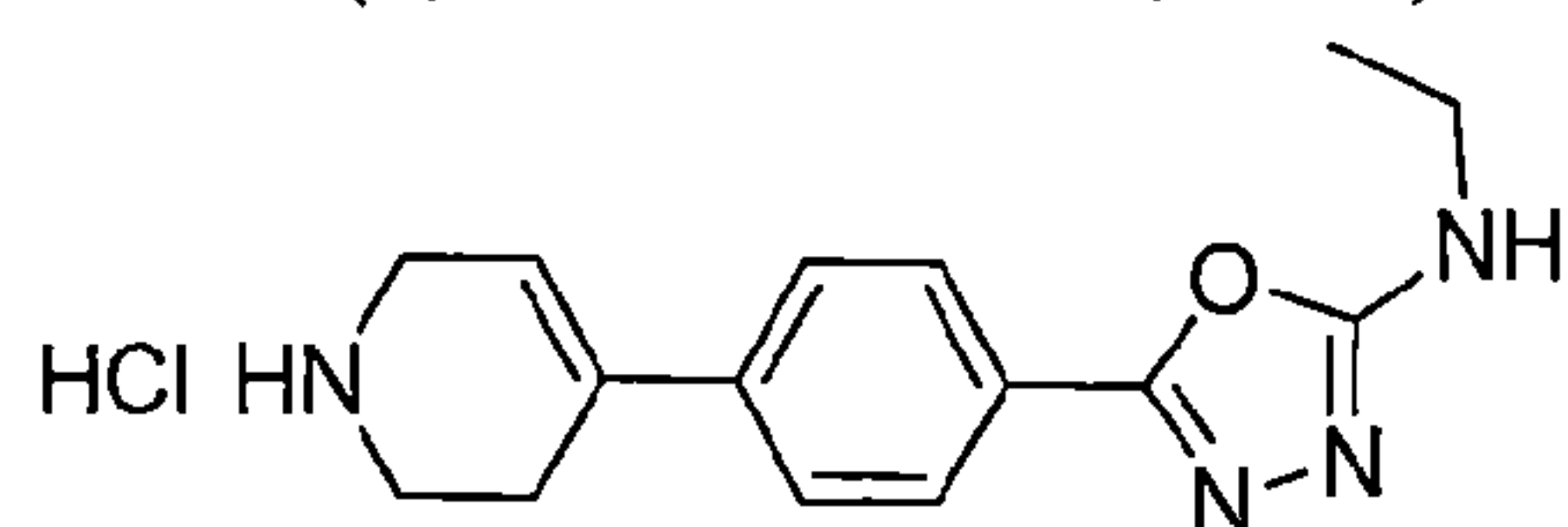


步驟1：5-(4-溴苯基)-N-乙基-1,3,4-噁二唑-2-胺：向2-(4-溴苯甲醯基)-N-乙基肼硫代碳醯胺(6 g, 19.93 mmol)於DMSO (60 mL)中之攪拌之溶液中添加EDC.HCl (3.71 g, 23.92 mmol)。在60°C下攪拌混合物2 h。用水(70 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠(100-200目)管柱使用50%乙酸乙酯於石油醚中來純化，得到呈灰白色固體狀之5-(4-溴苯基)-N-乙基-1,3,4-噁二唑-2-胺(3 g, 11.23 mmol, 產率56%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.66 (br s, 1H), 3.50 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。LCMS: 268.14 $[M+H]^+$ 。

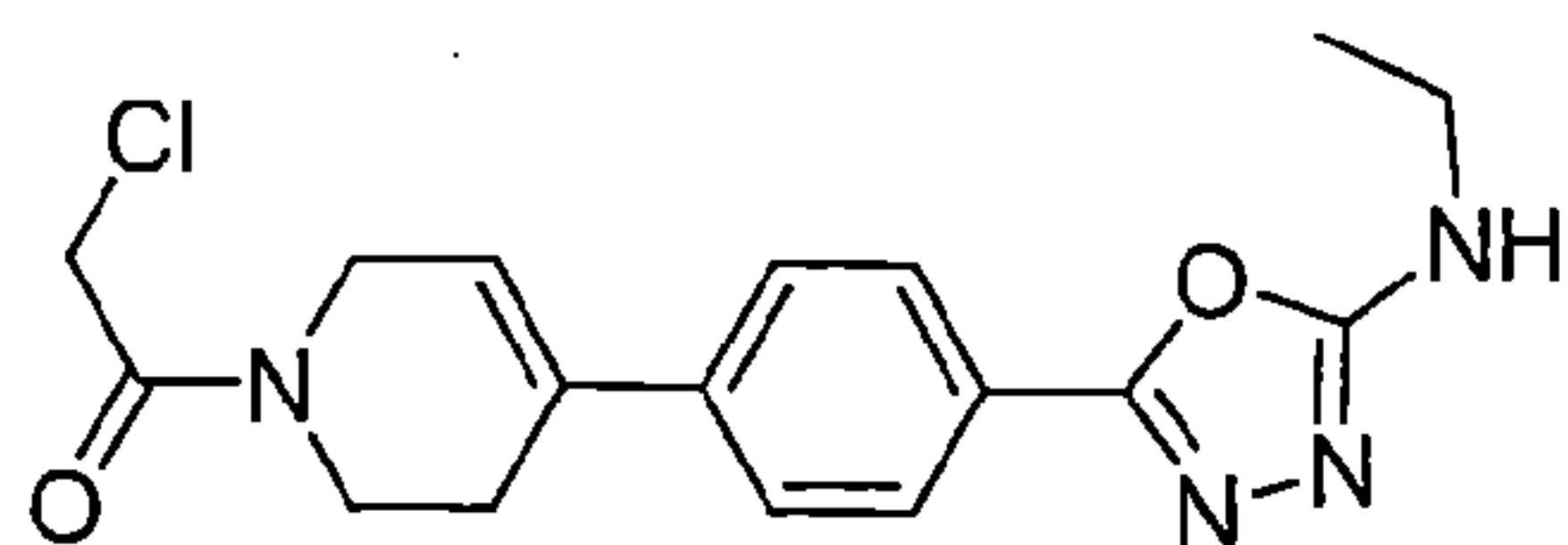


步驟2：4-(4-(5-(乙胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯：向5-(4-溴苯基)-N-乙基-1,3,4-噁二唑-2-胺(3 g, 11.23 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二

氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(2.85 g, 12.35 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷:水(5:1, 300 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中碳酸鉀(3.47 g, 33.69 mmol)。使混合物脫氣10 min。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) DCM錯合物(458 mg, 0.63 mmol)。使混合物脫氣20 min, 且接著回流16 h。使混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。向濾液中添加冷水, 且用乙酸乙酯(3×70 mL)萃取混合物。用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層, 經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用含50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化, 得到4-(4-(5-(乙胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(3 g, 8.08 mmol, 產率72%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81-7.71 (m, 3H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.30 (br s, 1H), 4.03 (br s, 2H), 3.55 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.38-3.20 (m, 4H), 1.43 (br s, 9H), 1.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). LCMS: 371.19 [M+H]⁺。



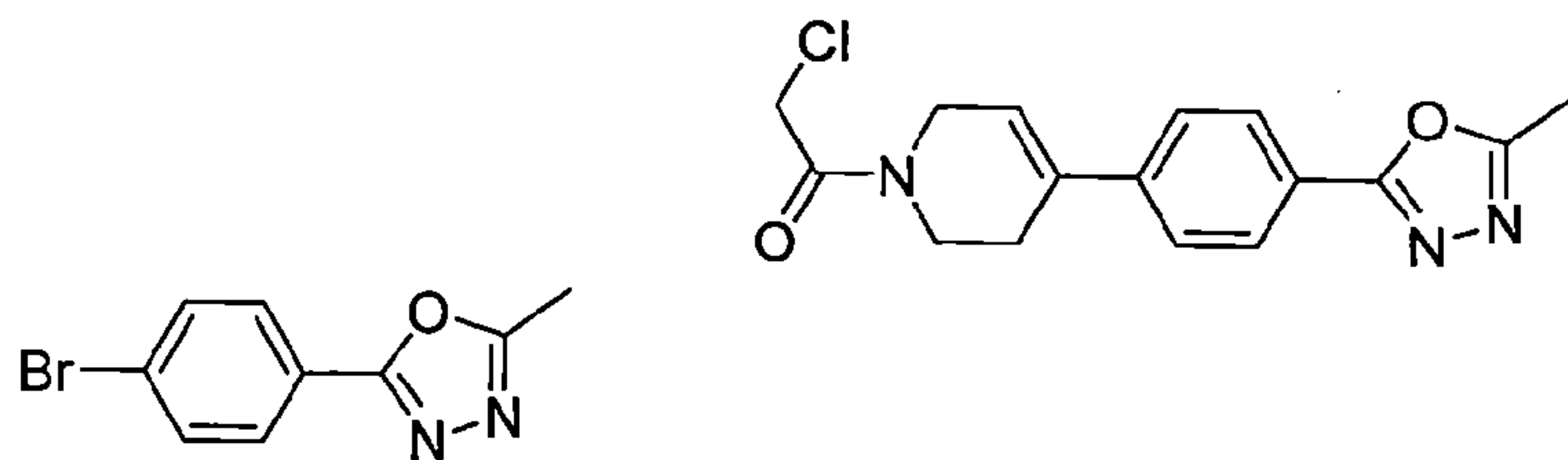
步驟3: N-乙基-5-(4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-胺鹽酸鹽: 向4-(4-(5-(乙胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(2.8 g, 7.56 mmol)於甲醇(100 mL)中之攪拌之溶液中添加4M HCl:1,4-二噁烷(100 mL)。在室溫下攪拌混合物2 h。使混合物濃縮且用乙醚(30 mL)濕磨, 得到呈灰白色固體狀之N-乙基-5-(4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-胺(2.3 g, 7.51 mmol, 產率99%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (br s, 2H), 7.913 (br s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.34 (br s, 1H), 3.77 (br s, 2H), 3.40-3.24 (m, 4H), 2.72 (br s, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 271.31 [M+H]⁺。



步驟4：2-氯-1-(4-(4-(5-(乙胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮：在0℃下向 N-乙基-5-(4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-胺(2.3 g, 7.5 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之攪拌之溶液中依序添加三乙胺(6.31 mL, 45.02 mmol)、氯乙醯氯(1.789 mL, 22.5 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。用水(70 mL)稀釋混合物且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠(100-200目數)管柱使用5%甲醇於二氯甲烷中純化，得到呈淺黃色固體狀之2-氯-1-(4-(4-(5-(乙胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(1.5 g, 4.33 mmol, 產率63%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81-7.74 (m, 3H), 7.65-7.56 (m, 2H), 6.34 (br s, 1H), 4.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.25-4.11 (m, 2H), 3.74-3.63 (m, 2H), 3.31-3.20 (m, 2H), 2.62 (br s, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 346.95 [M+H]⁺。

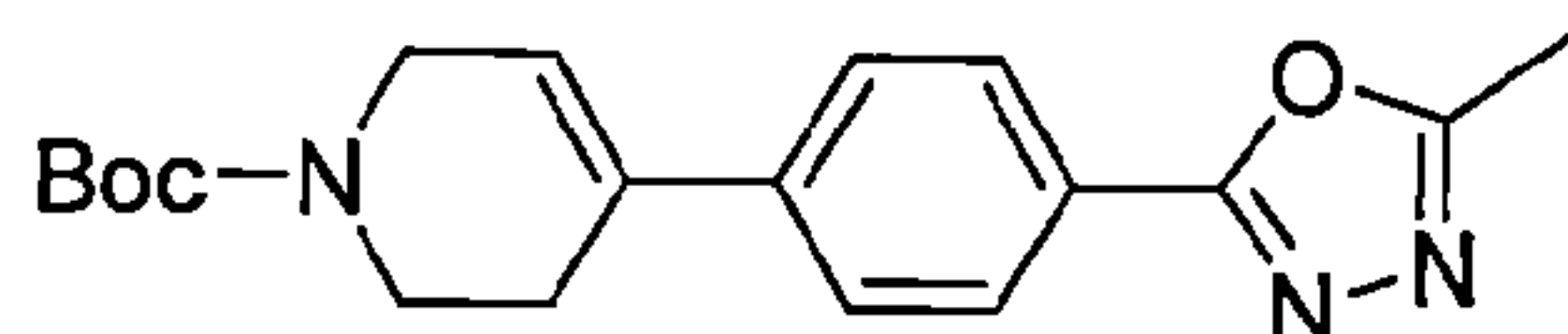
中間物36

2-氯-1-(4-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮

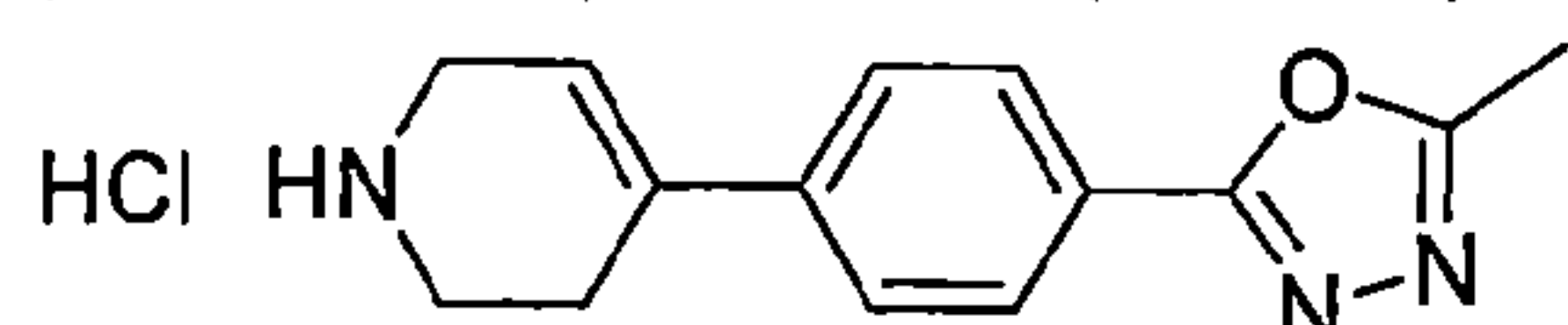


步驟1：2-(4-溴苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑：向4-溴苯醯肼(8 g, 37.2 mmol)於乙醇(150 mL)中之攪拌之溶液中依序添加氯化銨(5.97 g, 111.6 mmol)、原乙酸三乙酯(8.28 mL, 40.93 mmol)。使混合物回流40 h。使混合物濃縮，用水(70 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃

取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠(100-200目)管柱使用25%乙酸乙酯於石油醚中來純化，得到呈灰白色固體狀之2-(4-溴苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑(4.8 g, 20.16 mmol, 產率54%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (m, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H)。LCMS: 238.94 [M+H]⁺。

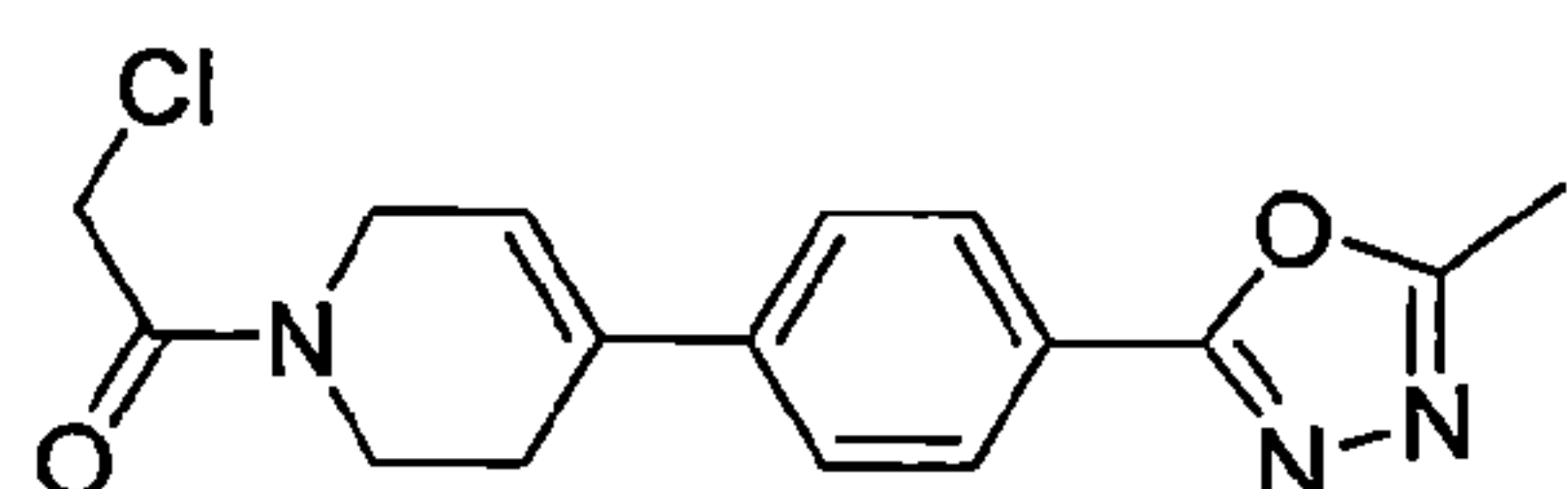


步驟2：4-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯：向2-(4-溴苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑(3 g, 12.6 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(2.85 g, 13.86 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷:水(5:1, 300 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加碳酸鉀(3.47 g, 37.8 mmol)。使混合物脫氣10 min。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) DCM錯合物(342 mg, 0.63 mmol)。使混合物脫氣10 min，之後回流16 h。使混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。向濾液中添加冷水，且用乙酸乙酯(3×70 mL)萃取混合物。用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用含50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化，得到4-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(3 g, 8.79 mmol, 產率70%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.18 (br s, 1H), 4.12 (br d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.56 (br s, 2H), 1.50 (s, 9H)。LCMS: 342.39 [M+H]⁺。



步驟3：2-甲基-5-(4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1,3,4-噁二唑

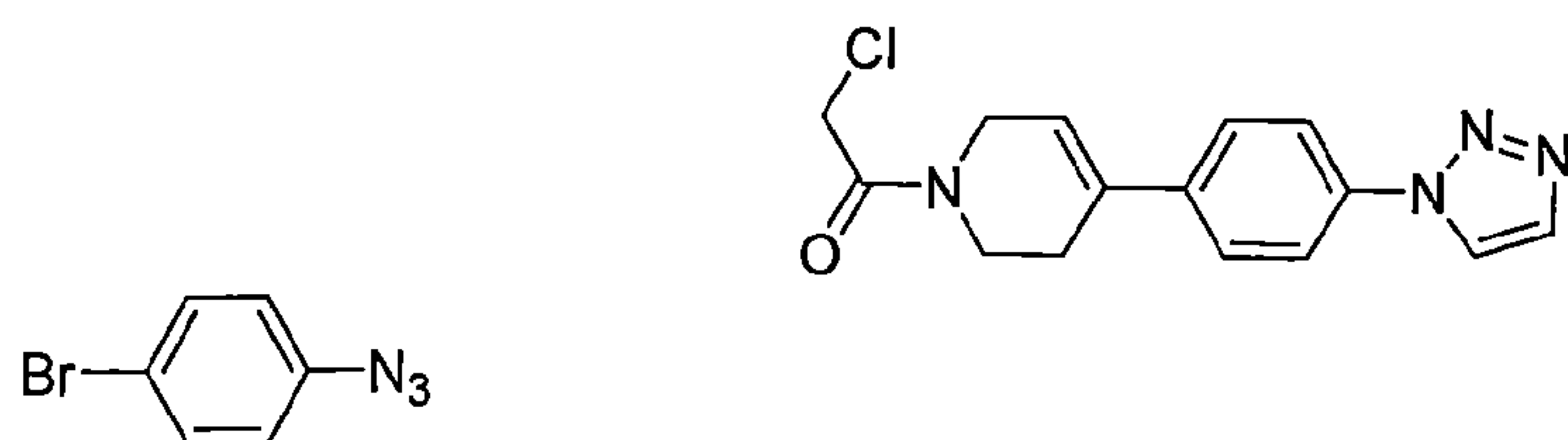
鹽酸鹽：向4-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(3 g, 8.79 mmol)於甲醇(100 mL)中之攪拌之溶液中添加4M HCl:1,4-二噁烷(100 mL)。在室溫下攪拌混合物2 h。使混合物濃縮且用乙醚(30 mL)濕磨，得到呈灰白色固體狀之2-甲基-5-(4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1,3,4-噁二唑鹽酸鹽(2.3 g, 8.3 mmol, 產率94%)。粗物質未經純化即用於下一步驟中。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20-8.95 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.38 (br s, 1H), 3.79 (br s, 2H), 3.40-3.27 (m, 2H), 2.72 (br s, 2H), 2.50 (s, 3H)。



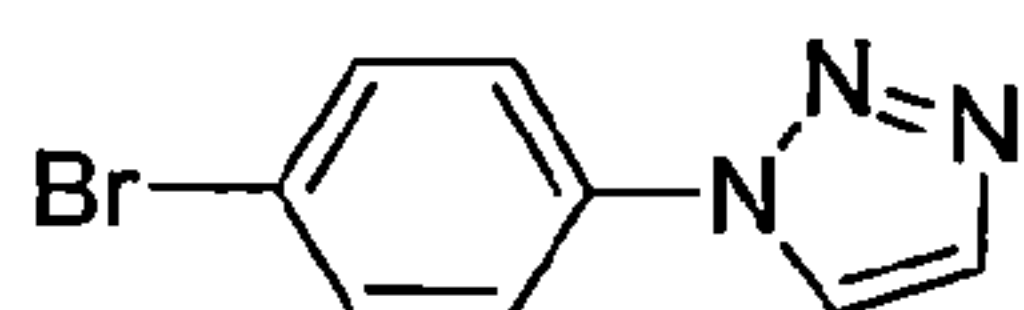
步驟4：2-氯-1-(4-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮：在0℃下向2-甲基-5-(4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1,3,4-噁二唑鹽酸鹽(2.3 g, 8.3 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之攪拌之溶液中依序添加三乙胺(7 mL, 49.8 mmol)、氯乙醯氯(2 mL, 24.9 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。用水(70 mL)稀釋混合物且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠(100-200目)管柱使用5%甲醇於二氯甲烷中純化，得到呈灰白色固體狀之2-氯-1-(4-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(800 mg, 2.52 mmol, 產率30%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.70-7.65 (m, 2H), 6.39 (br s, 1H), 4.47 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 4.27-4.12 (m, 2H), 3.79-3.62 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 5H)。LCMS: 317.96 [M+H]⁺。

中間物37

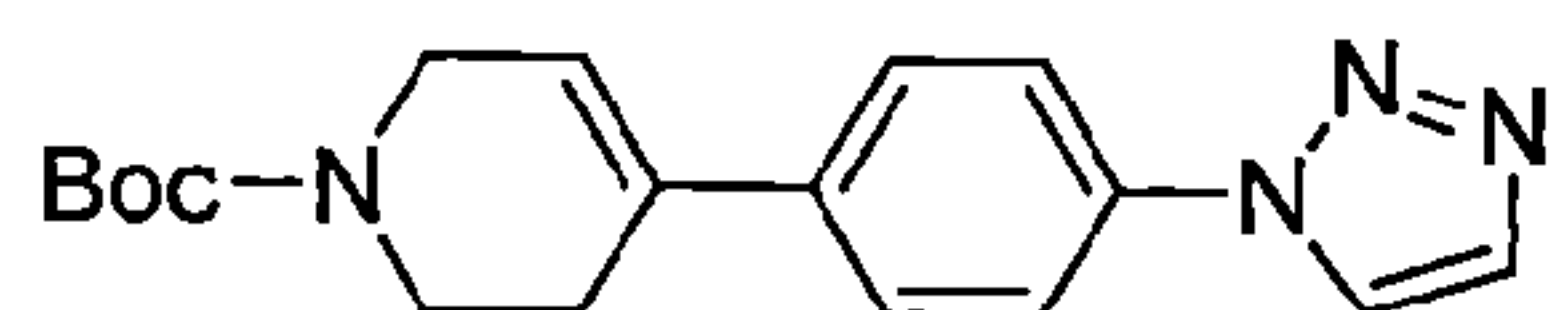
1-(4-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-氯乙酮



步驟1：1-疊氮基-4-溴苯：在0℃下向4-溴苯胺(5 g, 29.06 mmol)於6N HCl (50 mL)中之攪拌之溶液中添加NaNO₂水溶液(2.17 g, 8 mL, 31.97 mmol)。在0℃下攪拌混合物30 min。在0℃下添加NaN₃ (2.07 g, 31.97 mmol)於H₂O (8 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌混合物3 h。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，得到呈膠質液體狀之1-疊氮基-4-溴苯(3.5 g, 17.6 mmol, 產率61%)。FT-IR = 2129 cm⁻¹。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H)。

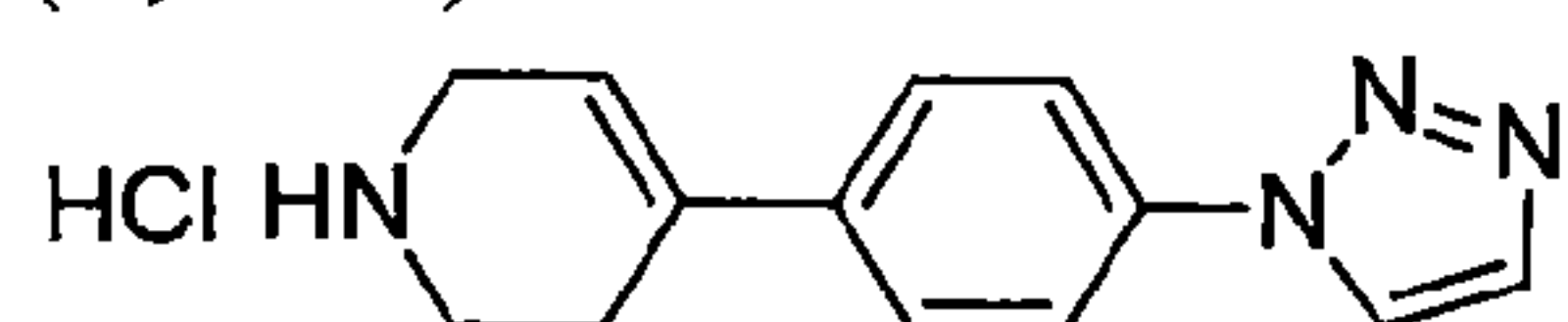


步驟2：1-(4-溴苯基)-1H-1,2,3-三唑：向1-疊氮基-4-溴苯(3.5 g, 17.6 mmol)於第三丁醇:水(1:1, 60 mL)中之攪拌之溶液中依序添加三甲基甲矽烷基乙炔(8.67 g, 88.3 mmol)、硫酸銅(II) (1.4 g, 8.8 mmol)及抗壞血酸鈉(1.05 g, 5.28 mmol)。在55℃下於密封管中攪拌混合物16 h。使混合物濃縮，用水(70 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠(100-200目)管柱使用30%乙酸乙酯於石油醚中來純化，得到呈灰白色固體狀之1-(4-溴苯基)-1H-1,2,3-三唑(1.2 g, 5.357 mmol, 產率30%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 4H)。LCMS: 223.96 [M+H]⁺。



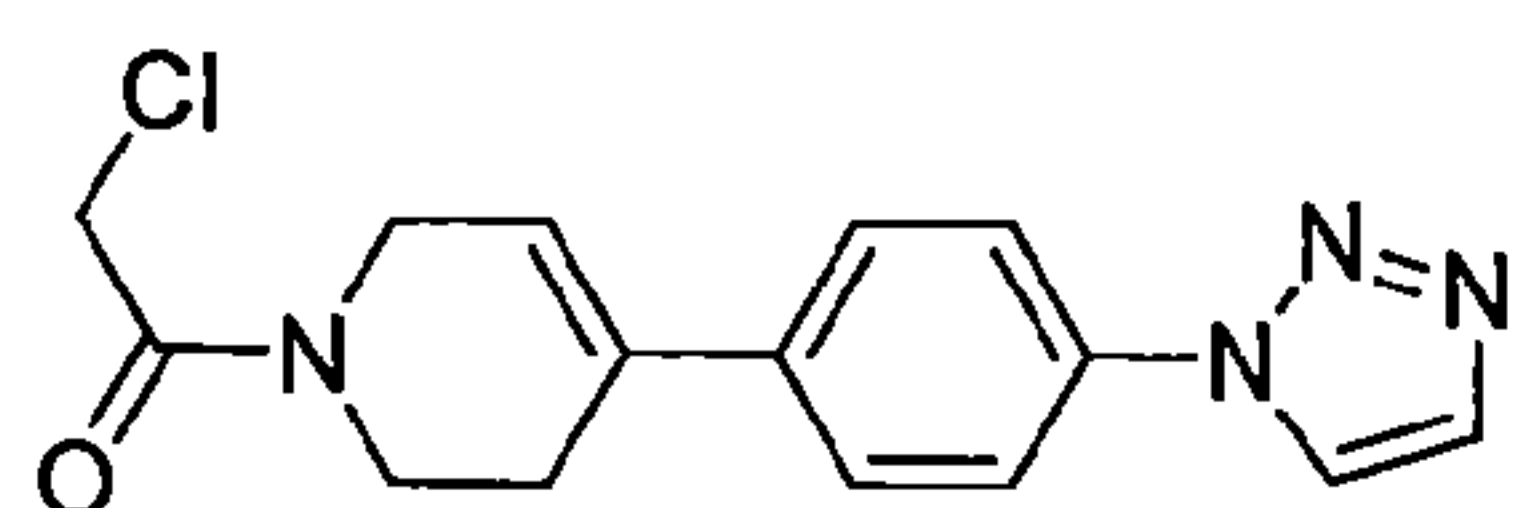
步驟3：4-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯：向1-(4-溴苯基)-1H-1,2,3-三唑(1.2 g, 5.357 mmol)及4-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(1.82 g, 5.892 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷:水(5:1, 60 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中碳酸鉀(2.21 g, 16.07 mmol)。使混合物脫氣10 min。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) DCM錯合物(437 mg, 0.535 mmol)。使混合物脫氣10 min, 之後回流16 h。使混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。向濾液中添加冷水, 且用乙酸乙酯(3×70 mL)萃取混合物。用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層, 經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用含50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化, 得到4-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(1.4 g, 4.29 mmol, 產率80%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.14 (br s, 1H), 4.12 (br d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.67 (br t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.56 (br s, 2H), 1.50 (s, 9H)。LCMS: 327.11 [M+H]⁺。



步驟4：4-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽

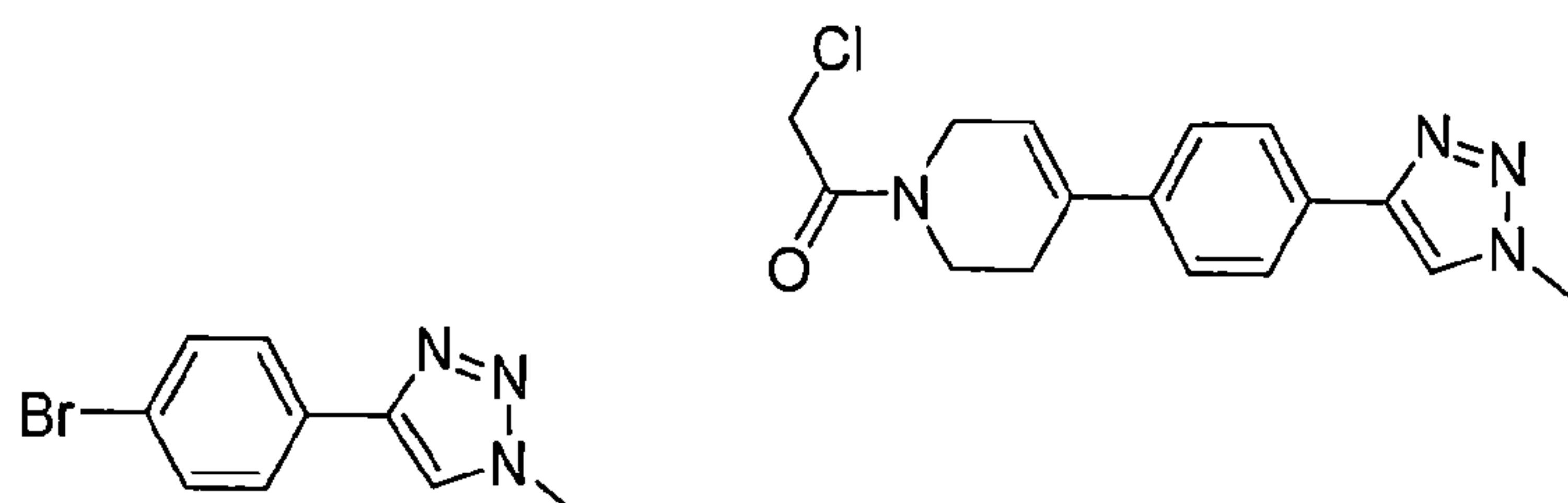
鹽：向中4-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(1.4 g, 4.29 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之攪拌之溶液添加4M HCl:1,4-二噁烷(50 mL)。在室溫下攪拌混合物2 h。使混合物濃縮且用乙醚(30 mL)濕磨, 得到呈灰白色固體狀之4-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽(1.0 g, 3.816 mmol, 產率90%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.00-7.90 (m, 3H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.34 (br s, 1H), 3.80 (br s, 2H), 3.35 (br s, 2H), 2.76 (br s, 2H)。LCMS: 227.39 [M+H]⁺。



步驟5：1-(4-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-氯乙酮：在0℃下向4-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽(1.0 g, 3.816 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之攪拌之溶液中依序添加三乙胺(3.2 mL, 22.90 mmol)、氯乙醯氯(0.91 mL, 11.45 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。用水(50 mL)稀釋混合物且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠(100-200目)管柱使用5%甲醇於二氯甲烷中純化，得到呈淡棕色固體狀之1-(4-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-氯乙酮(800 mg, 2.649 mmol, 產率70%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.72-7.63 (m, 2H), 6.36 (br s, 1H), 4.53-4.42 (m, 2H), 4.19 (br d, *J* = 16.5 Hz, 2H), 3.76-3.63 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 2H)。LCMS: 303.23 [M+H]⁺。

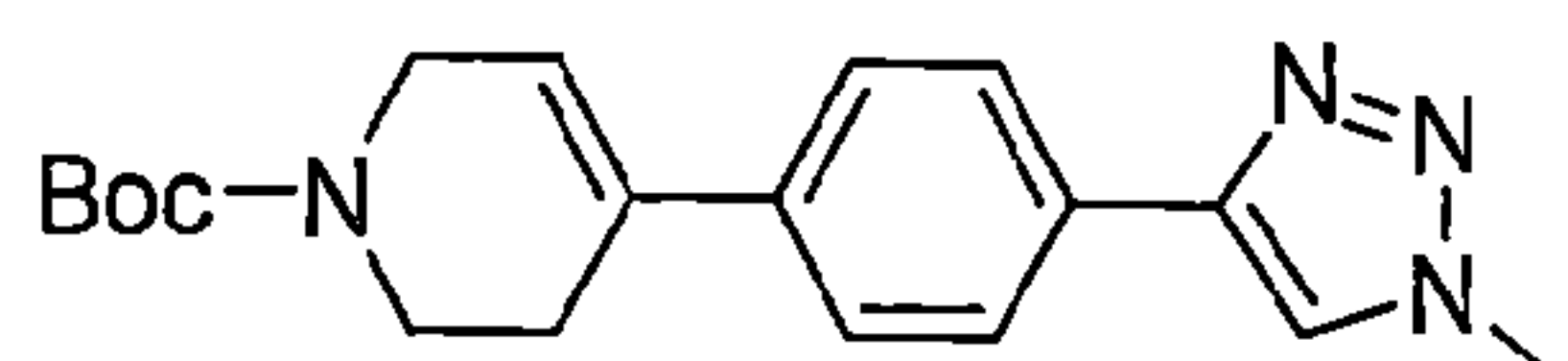
中間物38

2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮

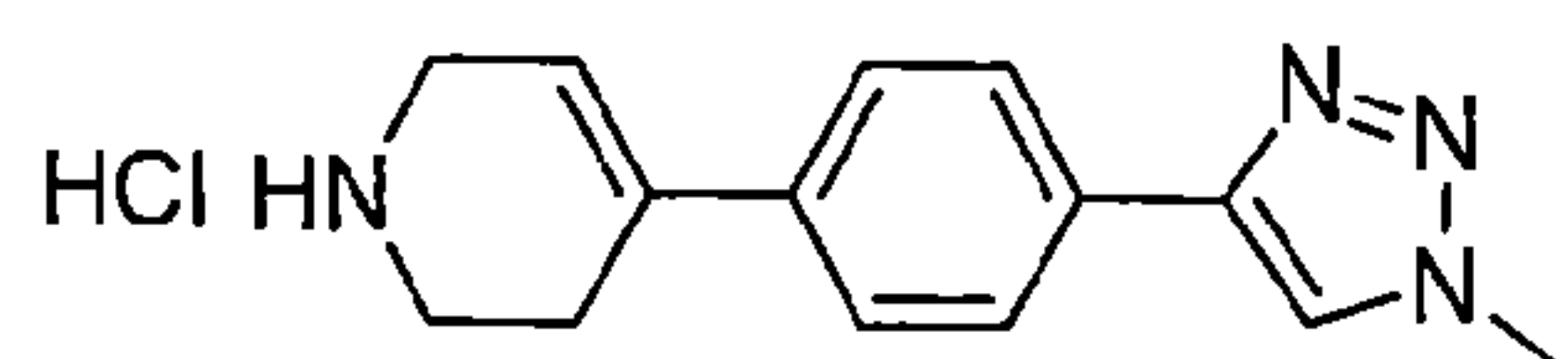


步驟1：4-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑：在室溫下向中1-溴-4-乙炔苯(2 g, 11.049 mmol)於水(20 mL)中之攪拌之溶液疊氮化鈉(797.2 mg, 12.26 mmol)、碘甲烷(0.819 mL, 13.25 mmol)及碘化銅(419 mg, 2.209 mmol)。將混合物加熱至75℃維持16 h。用水(30 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二

氧化矽)使用5%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化，得到呈灰白色固體狀之4-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑(800 mg, 3.37 mmol, 產率30%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.09 (m, 3H)。LCMS: 238.21 [M+H]⁺。

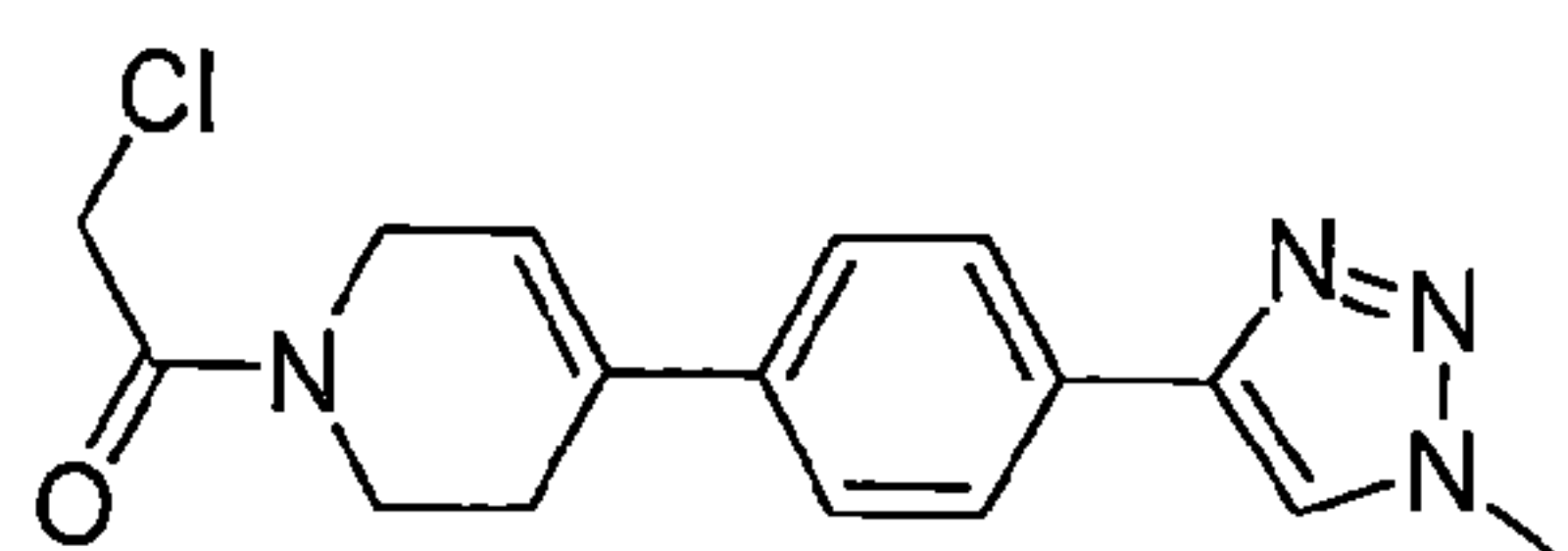


步驟2：4-(4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯：向5-(4-溴苯基)-N-乙基-1,3,4-噁二唑-2-胺(1.5 g, 6.32 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(2.15 g, 6.96 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷:水(5:1, 200 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加碳酸鉀(2.62 g, 18.98 mmol)。使混合物脫氣10 min。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)二氯甲烷錯合物(516 mg, 0.63 mmol)。使混合物脫氣10 min，之後回流16 h。使混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。將濾液添加至冷水中，且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取混合物。用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用30%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化，得到4-(4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(1.4 g, 4.11 mmol, 產率65%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.22 (br s, 1H), 4.12-4.05 (m, 4H), 4.02 (br s, 2H), 3.55 (brt, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 5.1 Hz, 4H), 1.43 (s, 9H)。LCMS: 341.15 [M+H]⁺。



步驟3：4-(4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶

鹽酸鹽：向4-(4-(5-(乙胺基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(1.4 g, 4.11 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之攪拌之溶液中添加4M HCl於1,4-二噁烷中之溶液(20 mL)。在室溫下攪拌混合物2 h。使混合物濃縮且用乙醚(30 mL)濕磨，得到4-(4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽(1.09 g, 3.95 mmol, 產率96%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.27 (br s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.78 (br s, 2H), 3.33 (br s, 2H), 2.72 (br s, 2H)。LCMS: 241.10 [M+H]⁺。

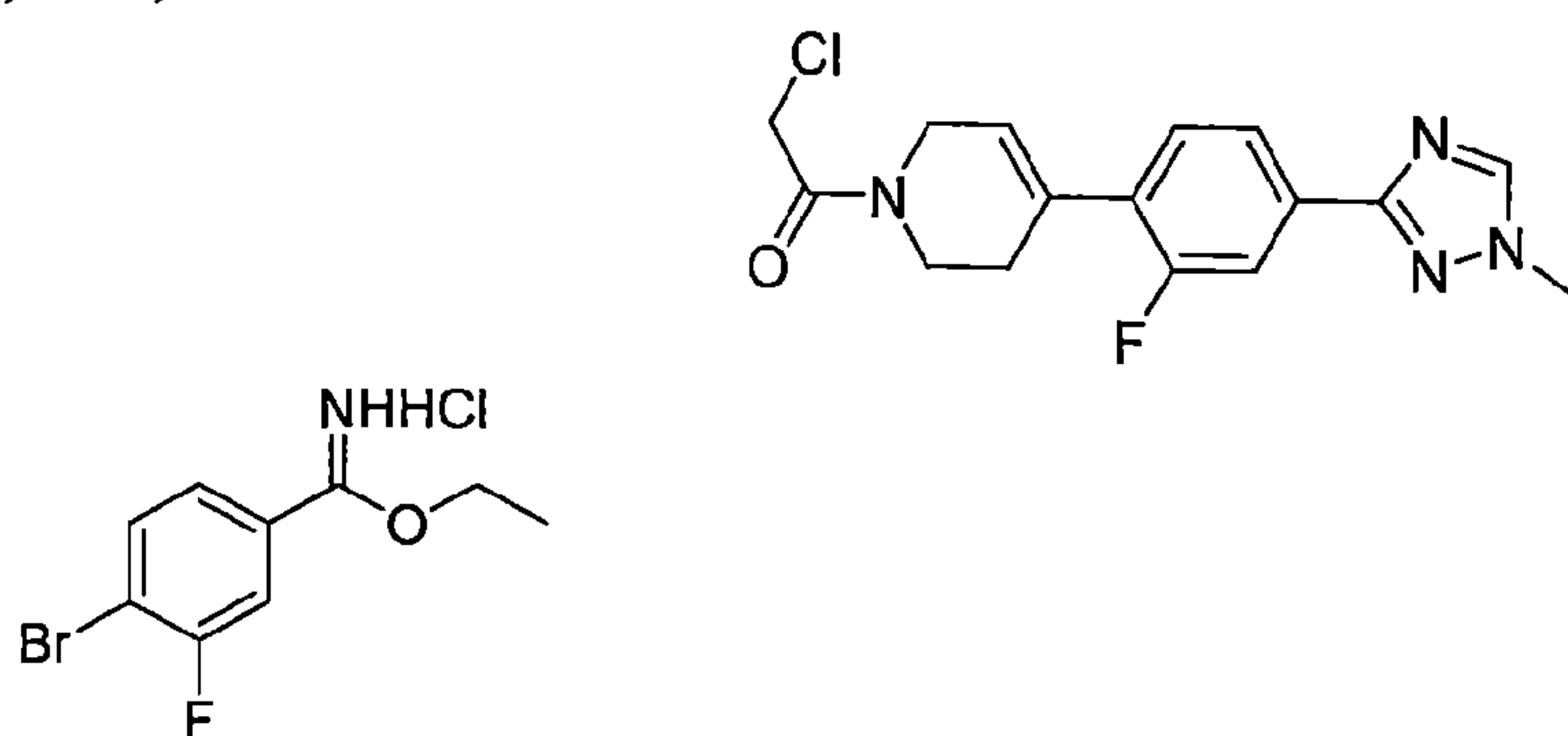


步驟4：2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮：在0℃下向中4-(4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽(1.2 g, 4.34 mmol)於DCM (40 mL)中之攪拌之溶液依序添加三乙胺(4.2 mL, 30.37 mmol)、氯乙醯氯(1.04 mL, 13.01 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。用水(30 mL)稀釋混合物且用DCM (3×25 mL)萃取。用鹽水(25 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠(100-200目)管柱使用5%甲醇於二氯甲烷中來純化，得到呈白色固體狀之2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(580 mg, 1.84 mmol, 產率42%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (br dd, *J* = 4.6, 7.9 Hz, 2H), 6.26 (br s, 1H), 4.50-4.41 (m, 2H), 4.17 (brd, *J* = 17.2 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.83-3.54 (m, 2H), 2.66-2.29 (m, 2H)。LCMS: 363.32 [M+H]⁺。

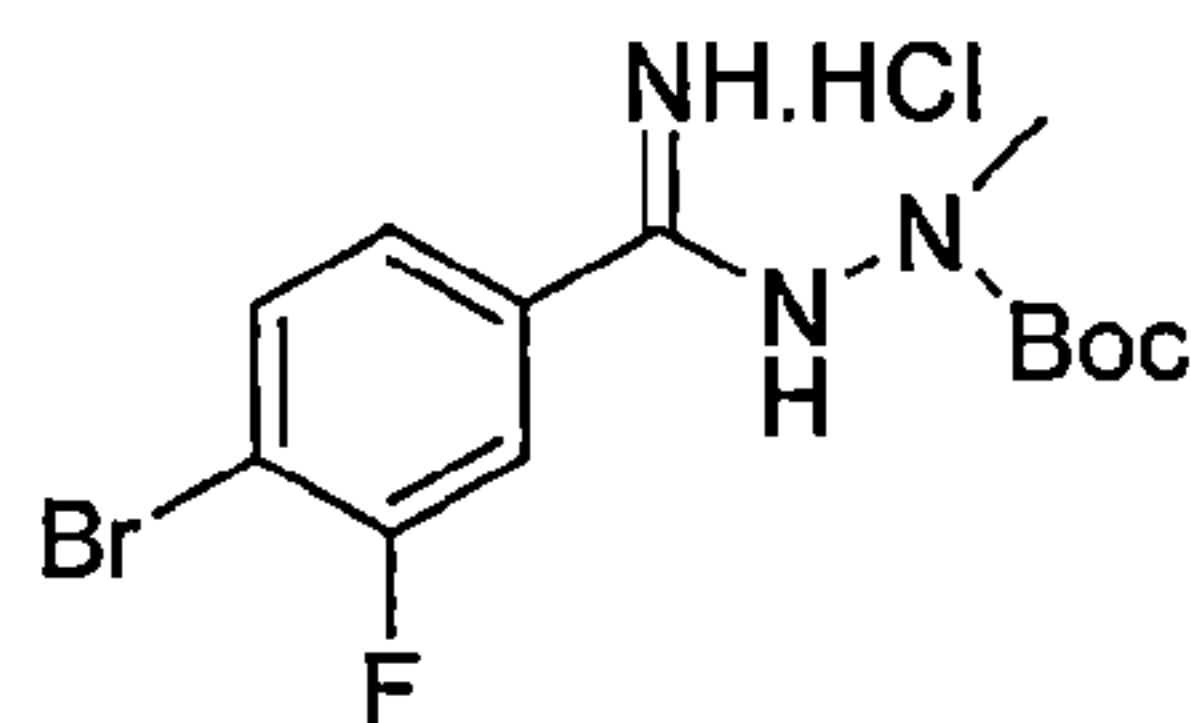
中間物39

2-氯-1-(4-(2-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-

1(2H)-基)乙-1-酮

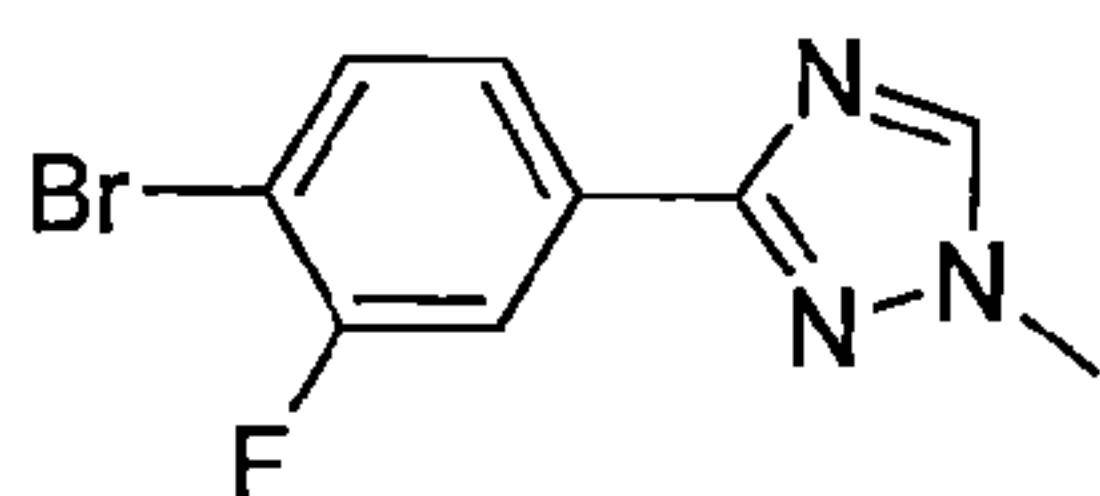


步驟 1：4-溴-3-氟苯醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽：首先在0℃下向4-溴-3-氟苯甲腈(5 g, 25.12 mmol)於無水乙醇(100 mL)中之攪拌之溶液中劇烈鼓泡HCl氣體(自NaCl與H₂SO₄產生)1 h，且接著在0℃下緩慢鼓泡5 h。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮溶劑。用醚(100 mL)洗滌固體且乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-溴-3-氟苯醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(5 g, 17.79 mmol, 產率71%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ12.00 (br s, 2H), 8.18 (br t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.08-7.98 (m, 1H), 7.90 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.67-4.55 (m, 2H), 1.47 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

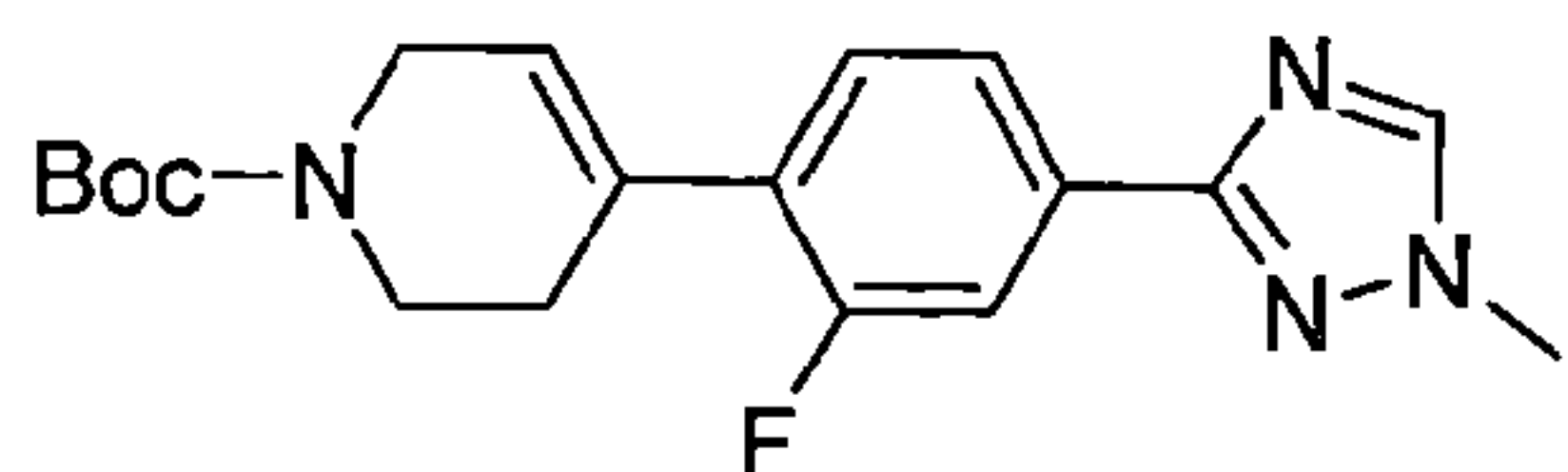


步驟 2：2-((4-溴-3-氟苯基)(亞胺基)甲基)-1-甲胼甲酸第三丁酯鹽酸鹽：在室溫下向4-溴-3-氟苯醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(5 g, 17.79 mmol)於吡啶(50 mL)中之溶液中添加1-甲胼甲酸第三丁酯(3.2 g, 21.34 mmol)。攪拌混合物16 h。減壓濃縮溶劑。獲得之膠質液體用乙醚(50 mL)濕磨，得到固體，過濾，再用乙醚(50 mL)洗滌且乾燥，得到2-((4-溴-3-氟苯基)(亞胺基)甲基)-1-甲胼甲酸第三丁酯鹽酸鹽(5 g, 13.12 mmol, 產率74%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ12.12 (br s, 1H), 10.52-9.66 (m, 2H), 8.08 (dd, *J* = 7.2, 8.3 Hz, 1H), 7.87 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。

LCMS: 348 $[M+3H]^+$ 。

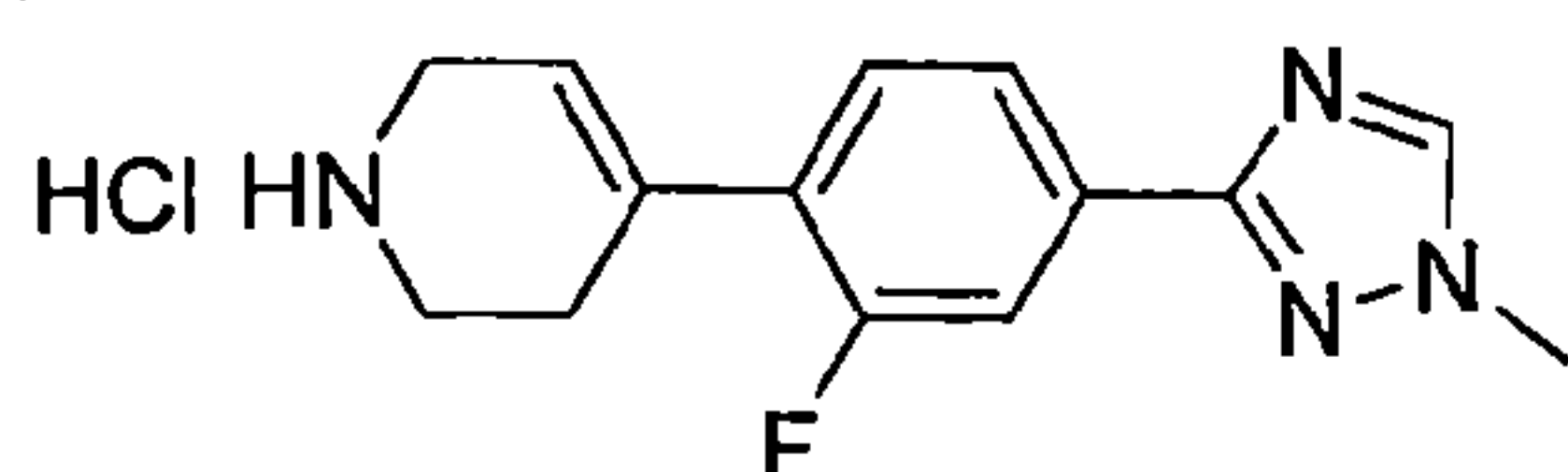


步驟3：3-(4-溴-3-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑：在室溫下向2-((4-溴-3-氟苯基)(亞胺基)甲基)-1-甲胍甲酸第三丁酯鹽酸鹽(5 g, 13.12 mmol)中添加甲酸(75 mL)。使混合物回流16 h。濃縮混合物，且用飽和碳酸氫鈉水溶液處理殘餘物。用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取混合物。用鹽水(2×50 mL)洗滌合併之有機層，乾燥且濃縮，得到呈灰白色固體狀之3-(4-溴-3-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑(2.5 g, 9.65 mmol, 產率74%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (s, 1H), 7.83-7.74 (m, 3H), 3.95 (s, 3H)。LCMS: 256.15 $[M+H]^+$ 。

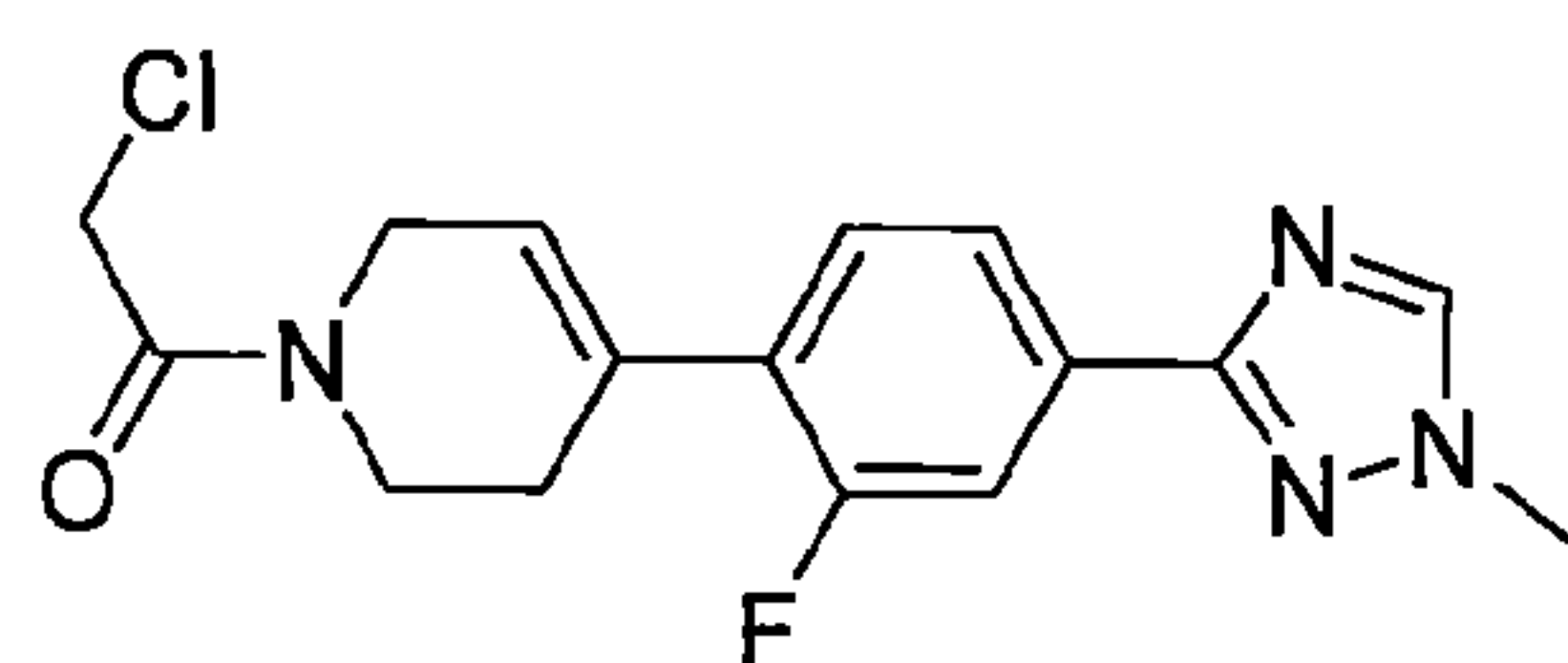


步驟4：4-(2-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯：向3-(4-溴-3-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑(2 g, 7.84 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(2.66 g, 8.62 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷:水(5:1, 60 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加碳酸鉀(3.24 g, 23.52 mmol)。使混合物脫氣30 min。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) DCM錯合物(320 mg, 0.392 mmol)。使混合物脫氣10 min，之後回流16 h。使混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。向濾液中添加冷水，且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取混合物。用水(2×50 mL)及鹽水(1×50 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用50%乙酸乙酯於石油醚中作為溶離劑來純化，得到4-(2-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(2 g, 5.58 mmol, 產率72%)。 ^1H NMR

(400MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.2, 12.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.02 (br s, 1H), 4.09 (br d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.63 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54 (br s, 2H), 1.50 (s, 9H)。LCMS: 359.67 [M+H]⁺。



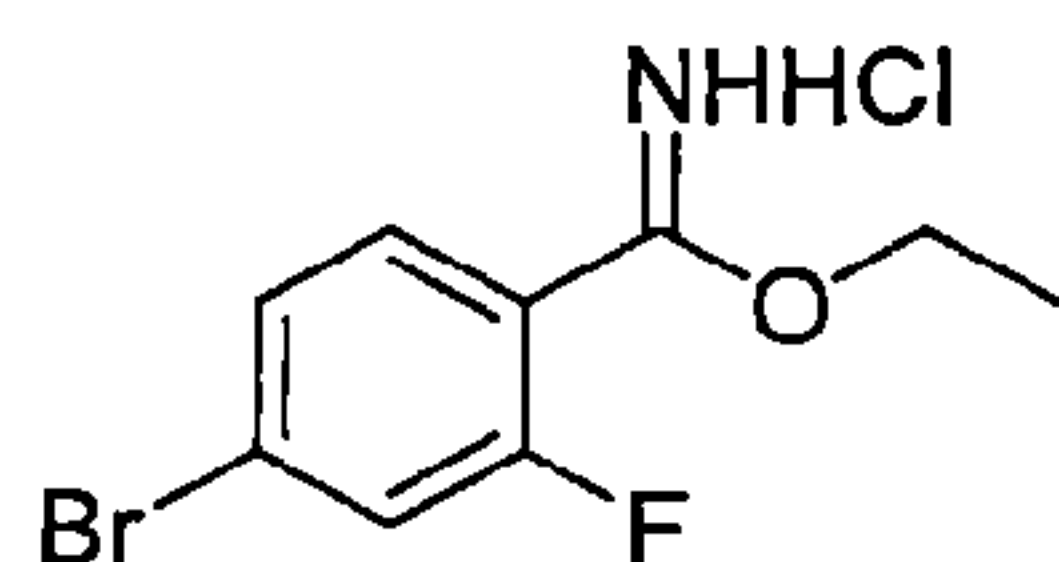
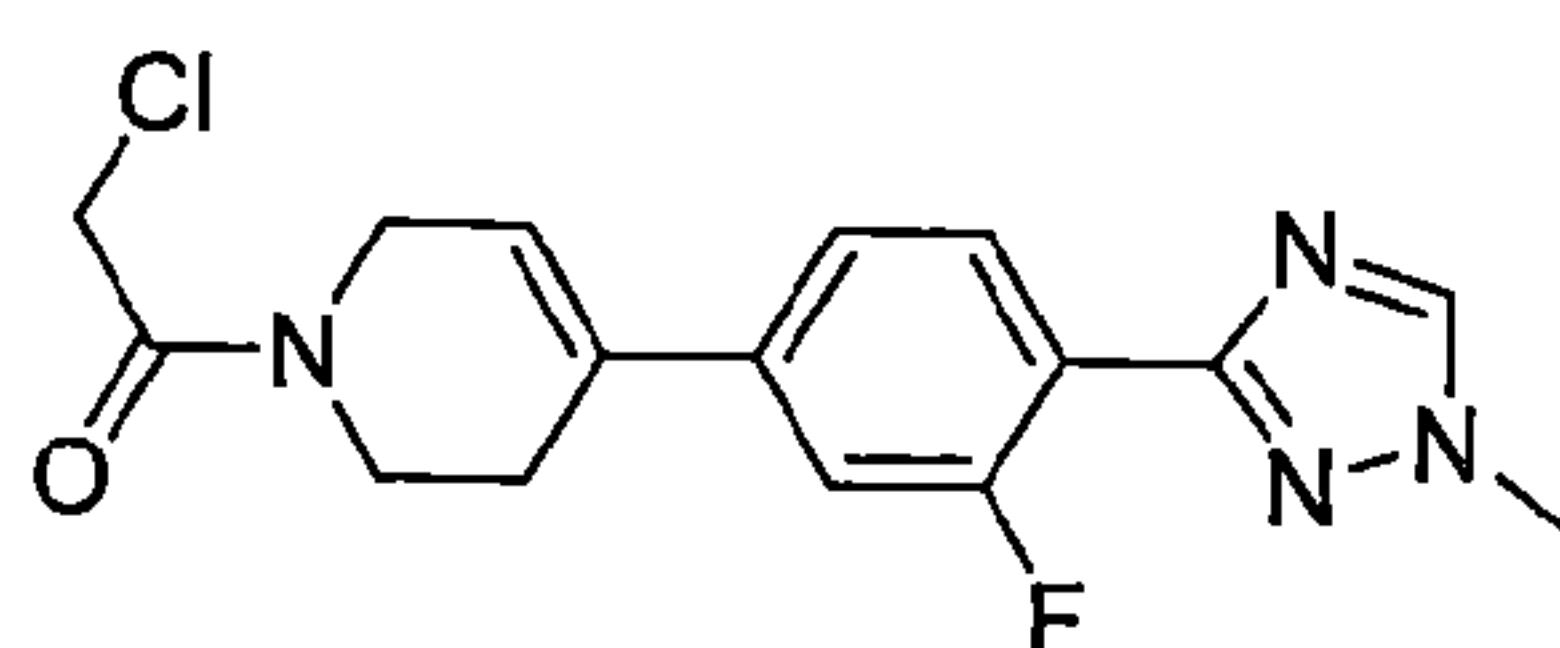
步驟5：4-(2-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽：向於1,4-二噁烷(10 mL)中之4-(2-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(2 g, 5.57 mmol)中添加4M HCl:1,4-二噁烷(15 mL)。在室溫下攪拌混合物2 h。使混合物濃縮且用乙醚(30 mL)濕磨，得到呈灰白色固體狀之4-(2-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽(1.2 g, 4.65mmol, 產率86%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (br s, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.83 (dd, J =1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.2, 12.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.12 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.77 (br s, 2H), 3.30 (br s, 2H), 2.69 (br s, 2H)。LCMS: 259.06 [M+H]⁺。



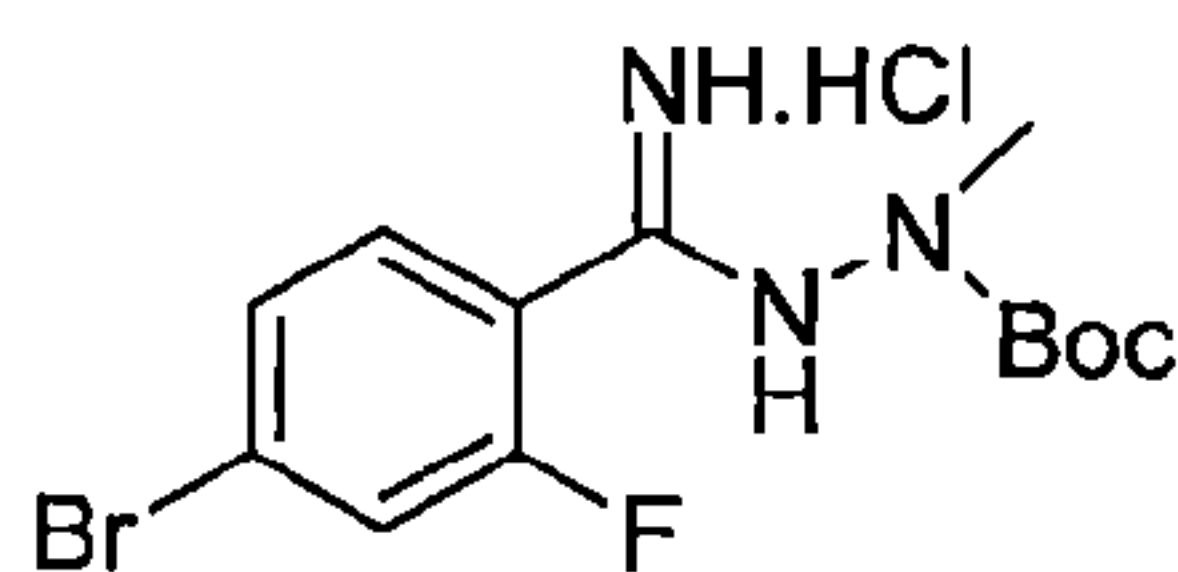
步驟6：2-氯-1-(4-(2-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮：遵循針對中間物34所述之程序使用4-(2-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽及氯乙醯氯製備化合物。LCMS: 335.10 [M+H]⁺。

中間物40

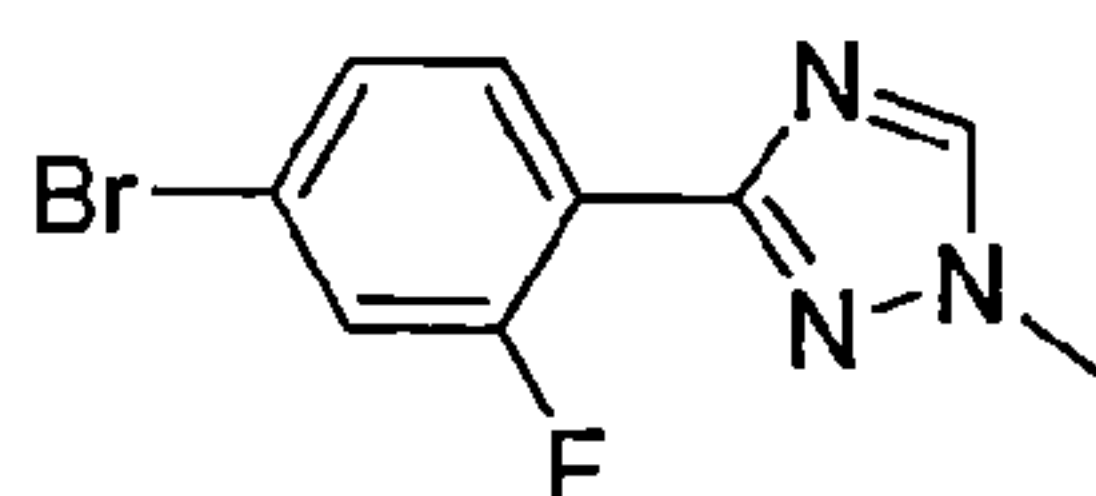
2-氯-1-(4-(3-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮



步驟1：4-溴-2-氟苯醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽：首先在0℃下向4-溴-2-氟苯甲腈(5 g, 25.12 mmol)於無水乙醇(100 mL)中之攪拌之溶液中劇烈鼓泡HCl氣體(自NaCl與H₂SO₄產生) 1 h, 且接著在0℃下緩慢鼓泡5 h。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮溶劑。用醚(100 mL)洗滌固體且乾燥, 得到呈灰白色固體狀之4-溴-2-氟苯醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(5 g, 17.79 mmol, 產率71%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.76 (br s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 2.1, 10.8 Hz, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.70 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 4.64 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

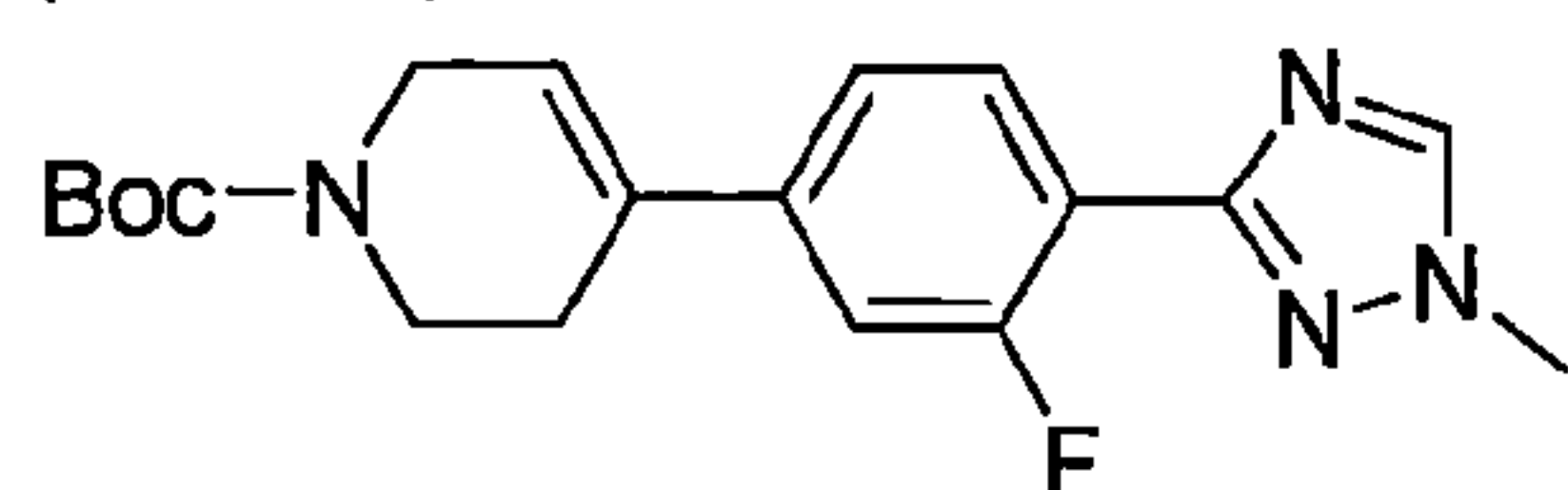


步驟2：2-((4-溴-2-氟苯基)(亞胺基)甲基)-1-甲胼甲酸第三丁酯鹽酸鹽：在室溫下向4-溴-2-氟苯醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(5 g, 17.79 mmol)於吡啶(50 mL)中之溶液中添加1-甲胼甲酸第三丁酯(3.2 g, 21.34 mmol), 且攪拌混合物16 h。減壓濃縮溶劑。獲得之膠質液體用乙醚(50 mL)濕磨, 得到固體, 過濾, 再用乙醚(50 mL)洗滌且乾燥, 得到2-((4-溴-2-氟苯基)(亞胺基)甲基)-1-甲胼甲酸第三丁酯鹽酸鹽(5 g, 13.12 mmol, 產率74%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.25 (br s, 1H), 10.35-10.07 (m, 2H), 7.95 (dd, *J* = 1.5, 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.63 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。LCMS: 346.10 [M+H]⁺。

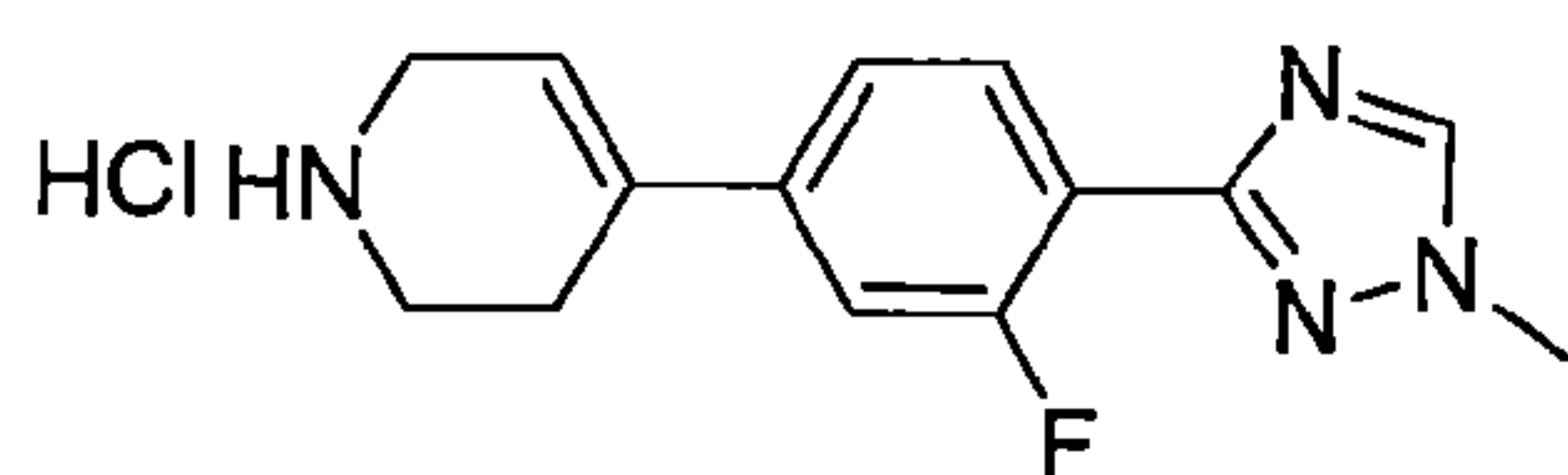


步驟3：3-(4-溴-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑：在室溫向2-

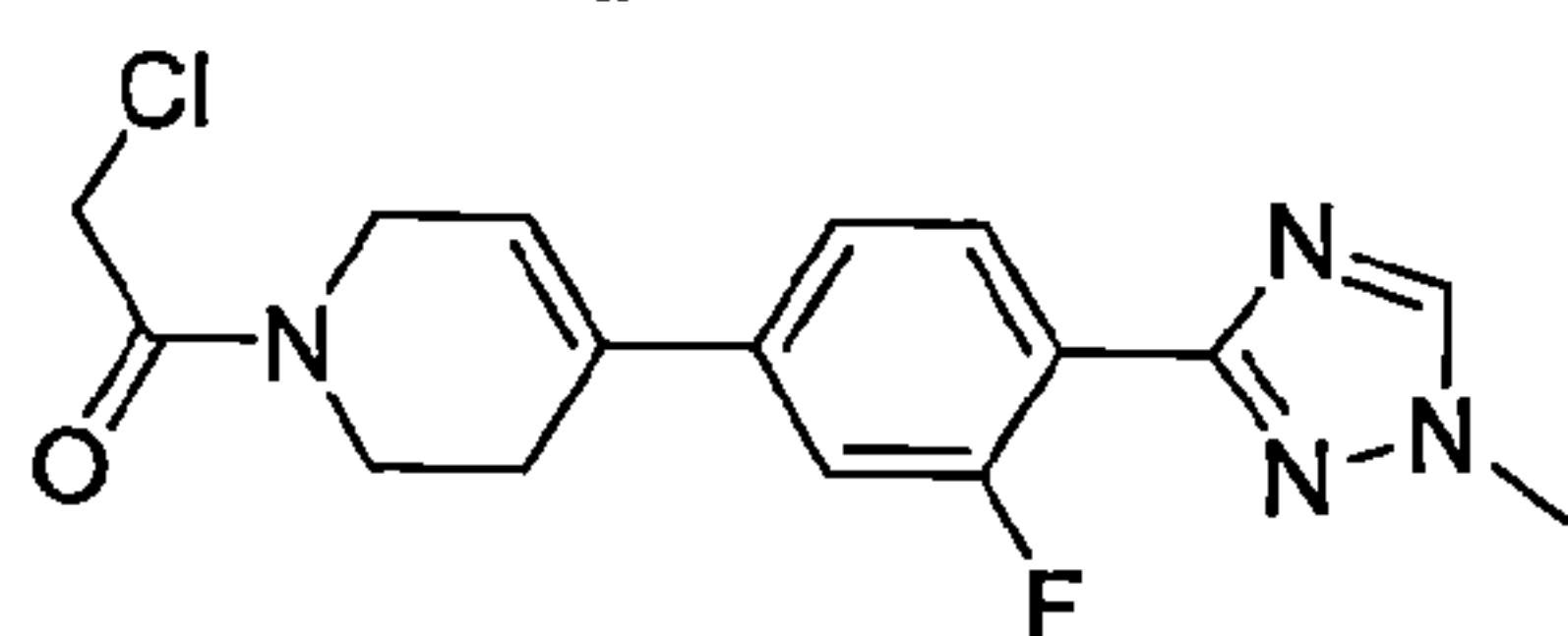
((4-溴-2-氟苯基)(亞胺基)甲基)-1-甲胼甲酸第三丁酯鹽酸鹽(5 g, 13.12 mmol)中添加甲酸(75 mL)。使混合物回流16 h。濃縮混合物。殘餘物用飽和碳酸氫鈉水溶液處理且用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗，乾燥且濃縮，得到呈灰白色固體之3-(4-溴-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑(2.5 g, 9.65 mmol, 產率74%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.95 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 1.7, 10.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 1.7, 8.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)。LCMS: 256.15 [M+H]⁺



步驟4：4-(3-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯：向3-(4-溴-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑(2 g, 7.84 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(2.66 g, 8.62 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷：水(5:1, 60 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加碳酸鉀(3.24 g, 23.52 mmol)。使混合物脫氣30 min。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) DCM錯合物(320 mg, 0.392 mmol)。使混合物脫氣10 min，之後回流16 h。使混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。向濾液中添加冷水，且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取混合物。合併之有機層用水(2×50 mL)及鹽水(1×50 mL)洗，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用50%乙酸乙酯於石油醚中作為溶離劑純化，得到4-(3-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(2 g, 5.58 mmol, 產率72%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.10-8.0 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.16 (br s, 1H), 4.09 (br s, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.65 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.53 (br s, 2H), 1.49 (s, 9H)。LCMS: 359.24 [M+H]⁺。



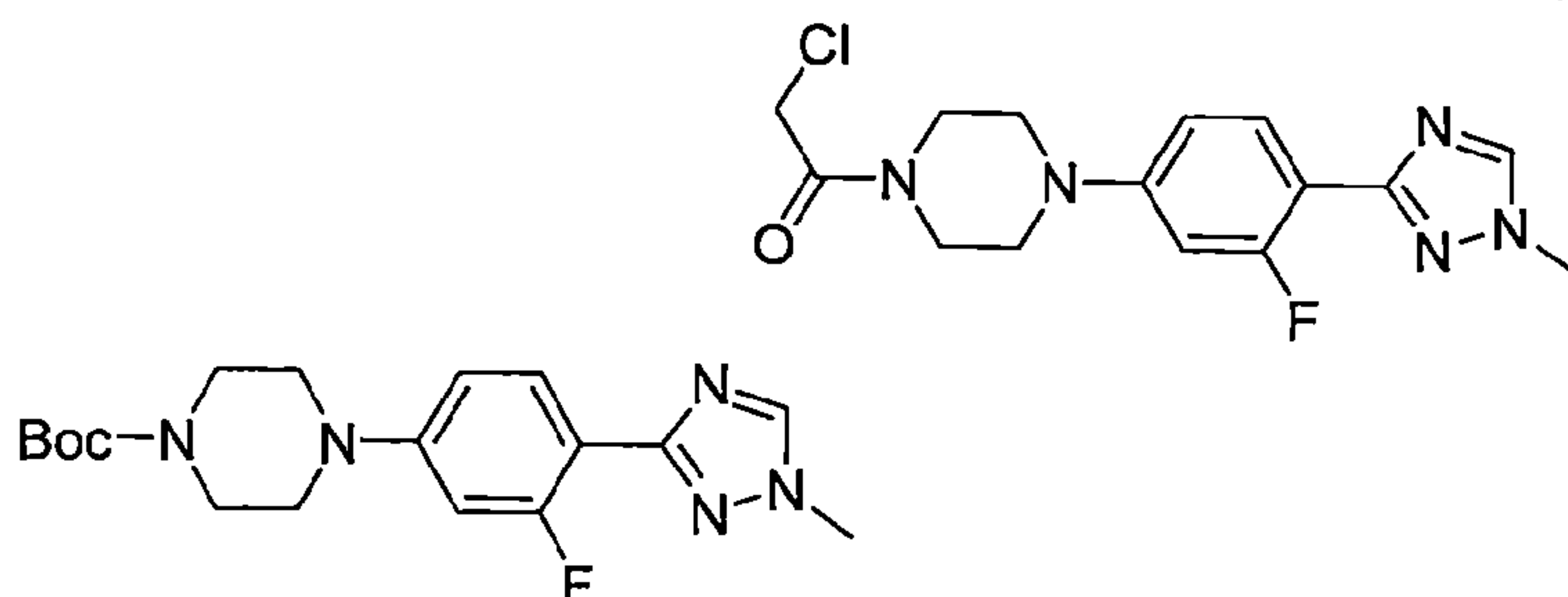
步驟5：4-(3-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽：向於1,4-二噁烷(20 mL)中之4-(3-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(1 g, 2.79 mmol)中添加4M HCl:1,4-二噁烷(15 mL)。在室溫下攪拌混合物2 h。使混合物濃縮且用乙醚(30 mL)濕磨，得到呈淺黃色固體狀之4-(3-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽(700 mg, 2.38 mmol, 產率85%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (br s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.0 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46- 7.42 (m, 2H), 6.39 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (br s, 2H), 3.30 (br s, 2H), 2.72 (br s, 2H). LCMS: 259.16 [M+H]⁺。



步驟6：2-氯-1-(4-(3-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮：遵循針對中間物34所述之程序使用4-(3-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽及氯乙醯氯製備標題化合物。LCMS: 335.10 [M+H]⁺。

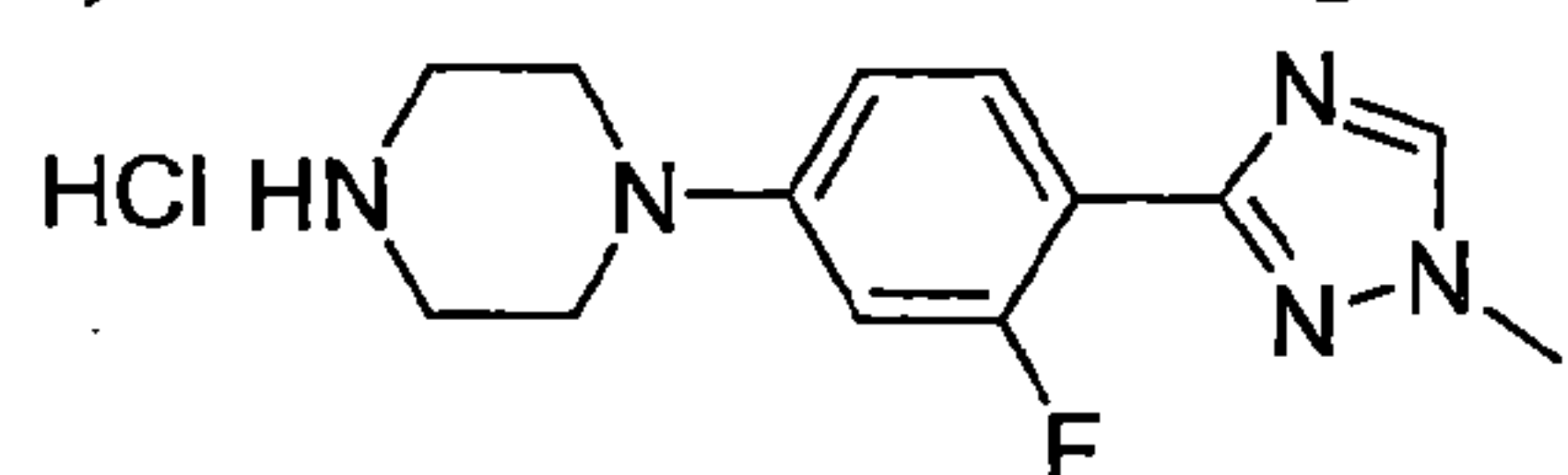
中間物41

2-氯-1-(4-(3-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酮

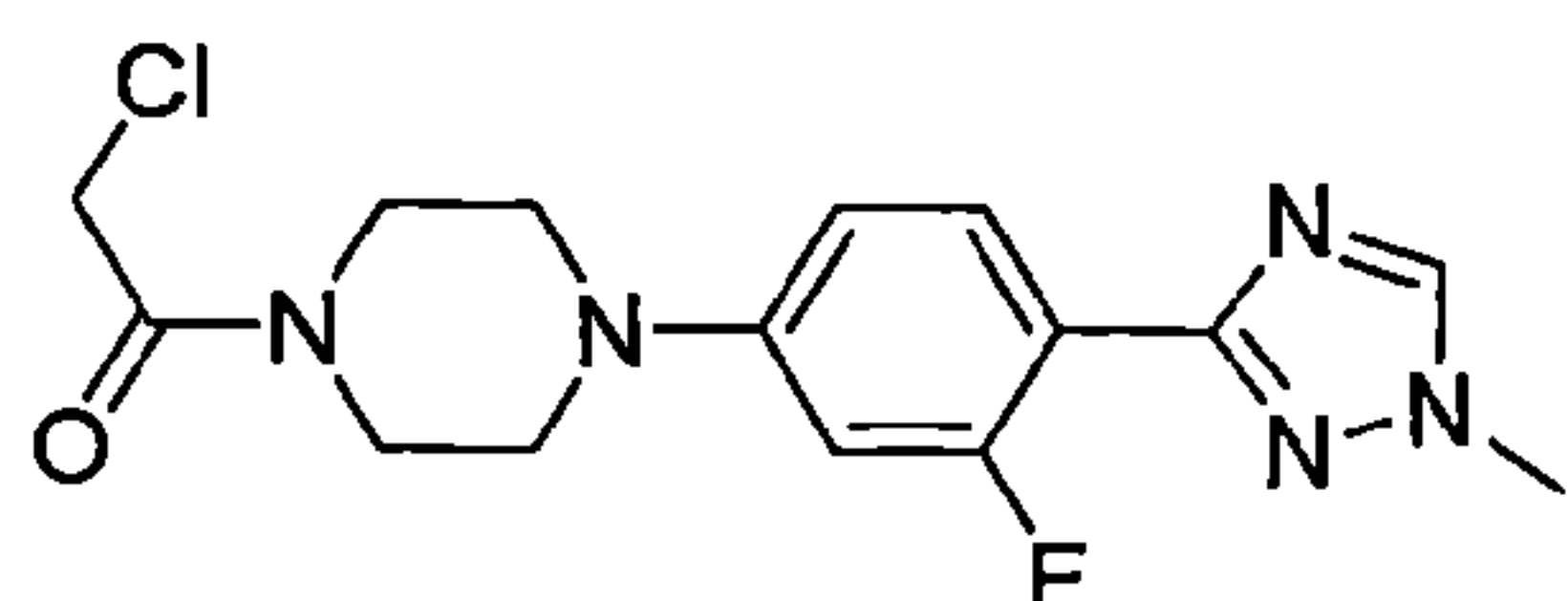


步驟1：4-(3-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯：向3-(4-溴-2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑(2.5 g, 9.803

mmol)及哌嗪-1-甲酸第三丁酯(7.3 g, 39.215 mmol)於甲苯(100 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加碳酸鉀(25.55 g, 78.431 mmol)及(2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘) (0.610 g, 0.980 mmol)。使混合物脫氣40 min。添加Pd(OAc)₂ (0.11 g, 0.490 mmol)。使混合物脫氣10 min, 之後在100℃下加熱16 h。使混合物冷卻至室溫。添加水且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取混合物。用水(2×100 mL)及鹽水(1×100 mL)洗滌合併之有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用70%乙酸乙酯於石油醚中作為溶離劑來純化, 得到4-(3-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.8 g, 4.986 mmol, 產率51%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.95 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.76-6.65 (br s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.59 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.24 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 1.49 (s, 9H)。LCMS: 362.35 [M+H]⁺。



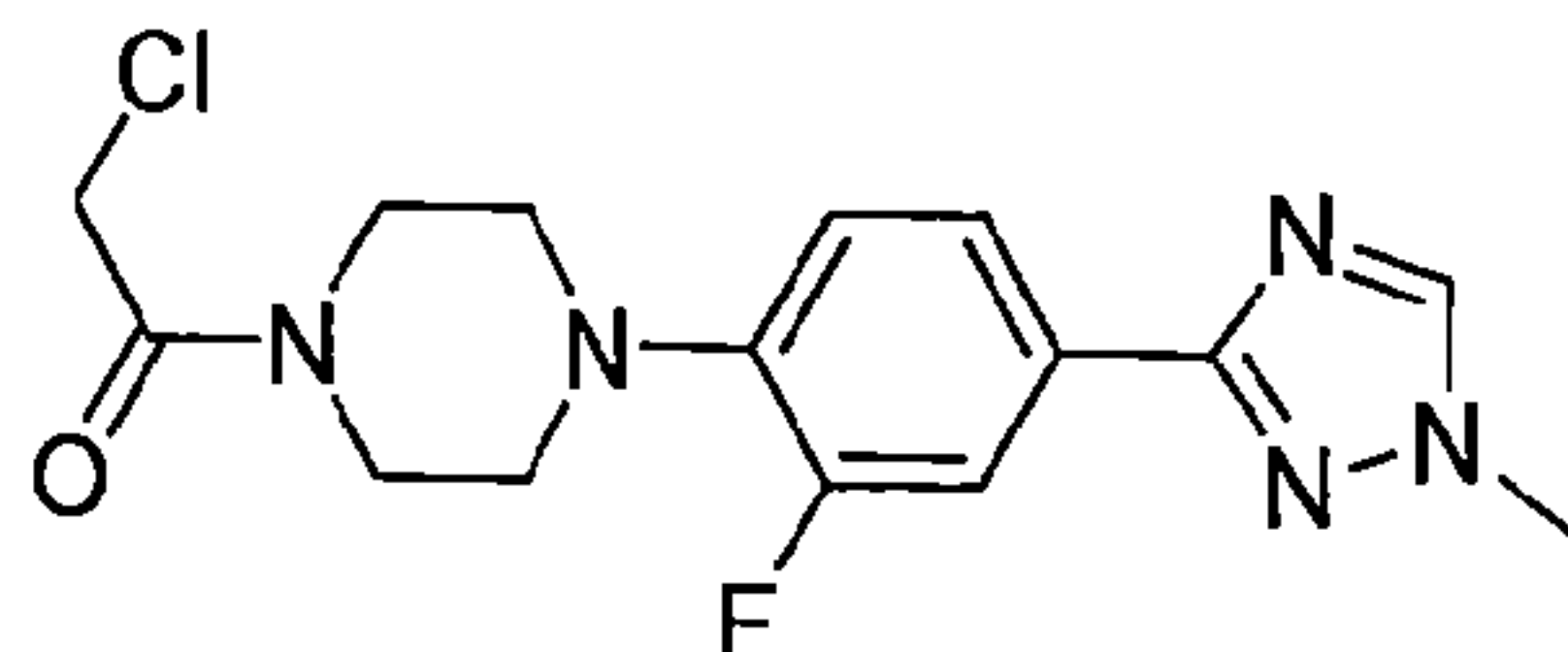
步驟2：1-(3-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪鹽酸鹽：向於1,4-二噁烷(100 mL)中之4-(3-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.8 g, 3.61 mmol)中添加4M HCl:1,4-二噁烷(100 mL)。在室溫下攪拌混合物2 h。濃縮混合物且用乙醚(100 mL)濕磨, 得到呈灰白色固體狀之1-(3-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪鹽酸鹽(1.4 g, 產率96%)。粗物質未經純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (br s, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.84 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.93-6.89 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.51 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 3.19 (br s, 4H)。LCMS: 294.10 [M+H]⁺。



步驟3：2-氯-1-(4-(3-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酮： 在0℃下向1-(3-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪鹽酸鹽(1.4 g, 4.761 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之攪拌之溶液中依序添加三乙胺(3.9 mL, 28.571 mmol)、氯乙醯氯(1.1 mL, 14.285 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。用水(100 mL)稀釋混合物且用二氯甲烷(3×100 mL)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。粗物質藉由管柱層析使用5%甲醇:DCM作為溶離劑來純化，且接著用5%甲醇:DCM於乙醚中(1:100, 100 mL)濕磨，得到呈淺黃色固體狀之2-氯-1-(4-(3-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酮(1.2 g, 3.560 mmol, 產率75%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (s, 1H), 7.81 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 9.87-6.81 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.60 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.28 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H)。LCMS: 338.22 [M+H]⁺。

中間物42

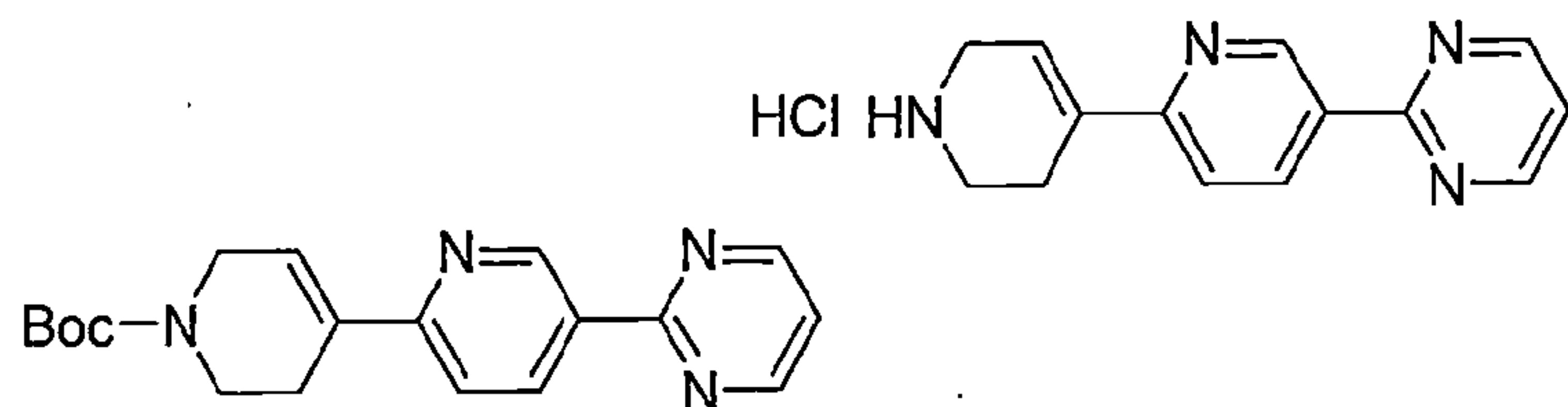
2-氯-1-(4-(2-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮



遵循針對中間物37所述之程序使用3-(4-溴-3-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑製備標題化合物。LCMS: 338.20 [M+H]⁺。

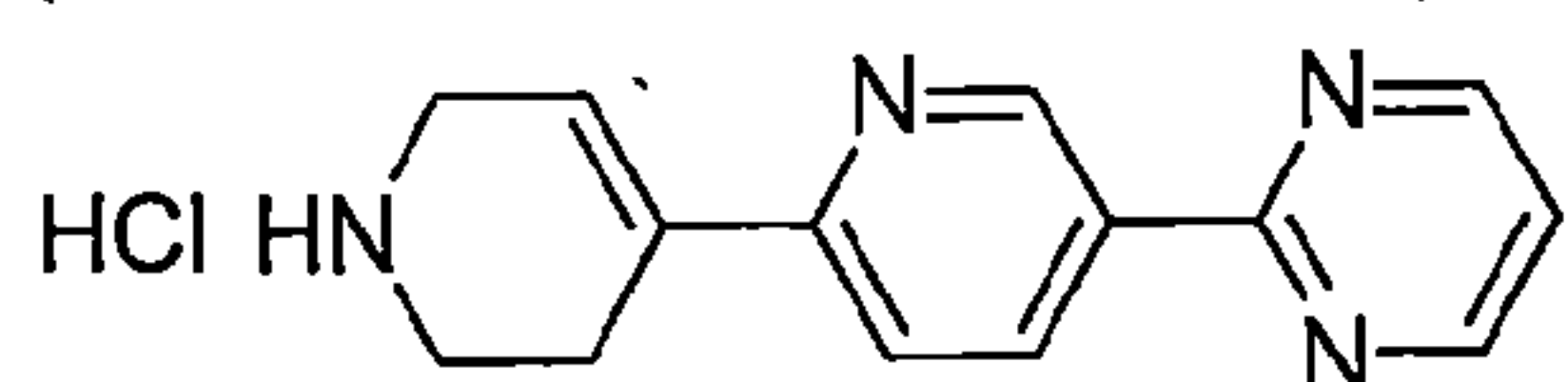
中間物43

5-(嘧啶-2-基)-1',2',3',6'-四氫-2,4'-聯吡啶鹽酸鹽



步驟1：4-(5-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第

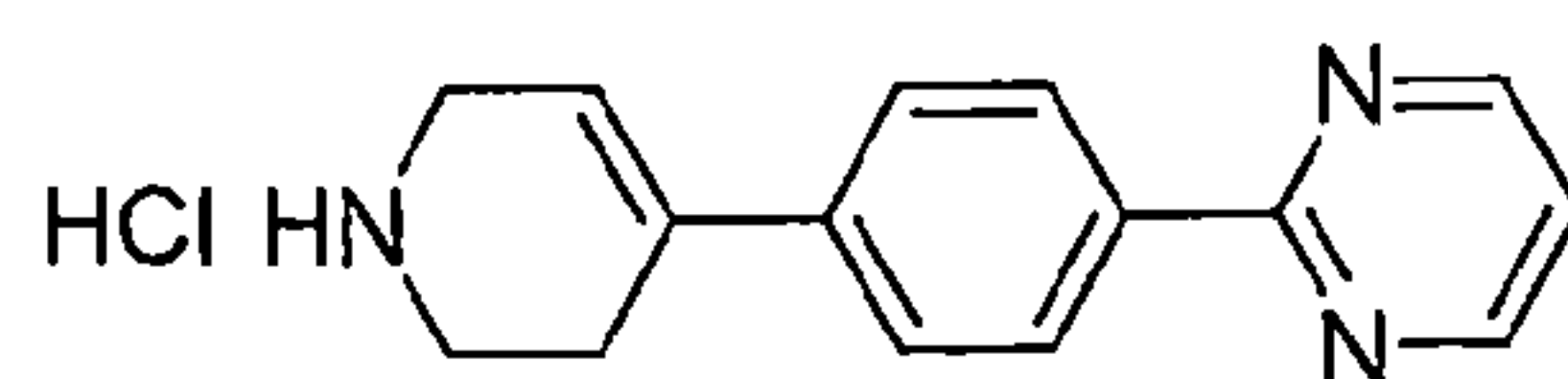
三丁酯：向6-溴吡啶-3-基酮酸(6 g, 29.73 mmol)、2-溴嘧啶(4.7 g, 29.73 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷:水(9:1, 160 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加碳酸銨(38.6 g, 118.92 mmol)。使混合物脫氣10 min。添加二氯化雙(三苯基膦)鈣(II) (2.0 g, 2.973 mmol)。使混合物脫氣10 min, 且接著回流2 h。添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(9.1 g, 29.73 mmol)。使混合物脫氣10 min, 且接著回流16 h。使混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。向濾液中添加冷水, 且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取混合物。用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化且藉由Reveleris C-18逆相管柱使用95%乙腈於甲酸水溶液(0.1%)中進一步純化, 得到4-(5-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(1.04 g, 3.07 mmol, 產率10%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.47 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.65 (dd, *J* = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.86 (br s, 1H), 4.09 (br s, 2H), 3.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.62 (br d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。LCMS: 339.17 [M+H]⁺。



步驟2：5-(嘧啶-2-基)-1',2',3',6'-四氫-2,4'-聯吡啶鹽酸鹽：遵循針對中間物37所述之程序使用4-(5-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯製備標題化合物。LCMS: 239.2 [M+H]⁺。

中間物44

2-(4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)嘧啶鹽酸鹽

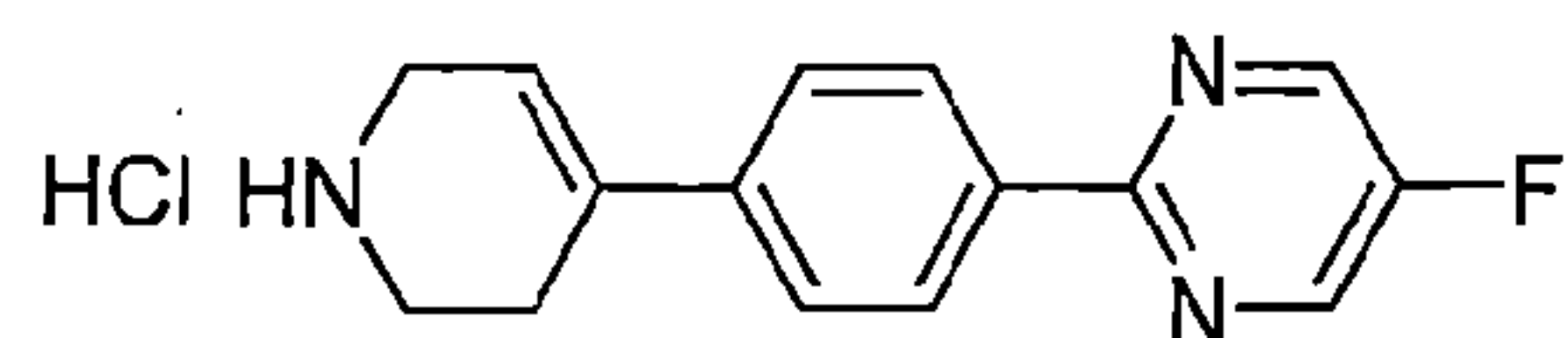


遵循針對中間物39所述之程序在步驟1中使用(4-溴苯基)酮酸、2-

溴嘧啶及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯製備標題化合物。LCMS: 238.2 $[M+H]^+$ 。

中間物45

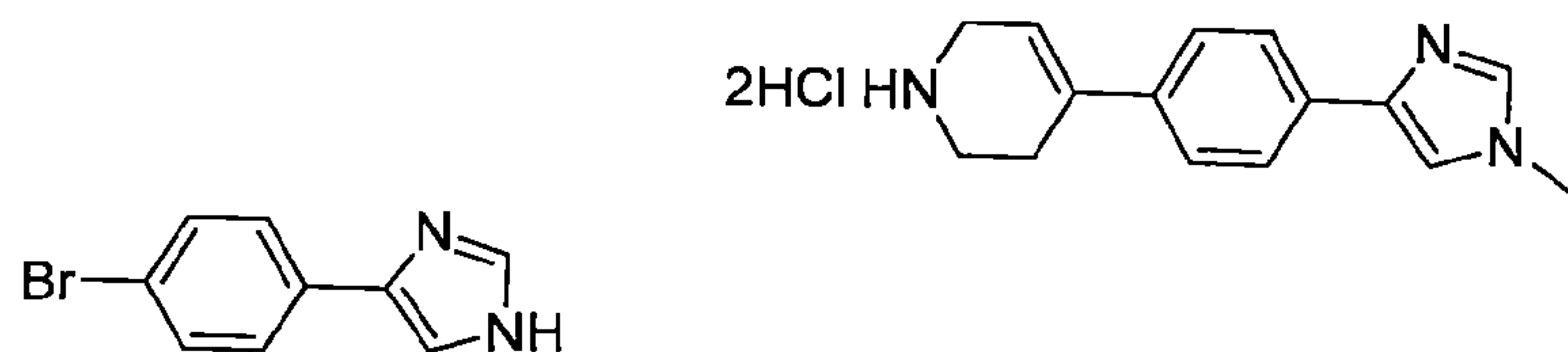
5-氟-2-(4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)嘧啶鹽酸鹽



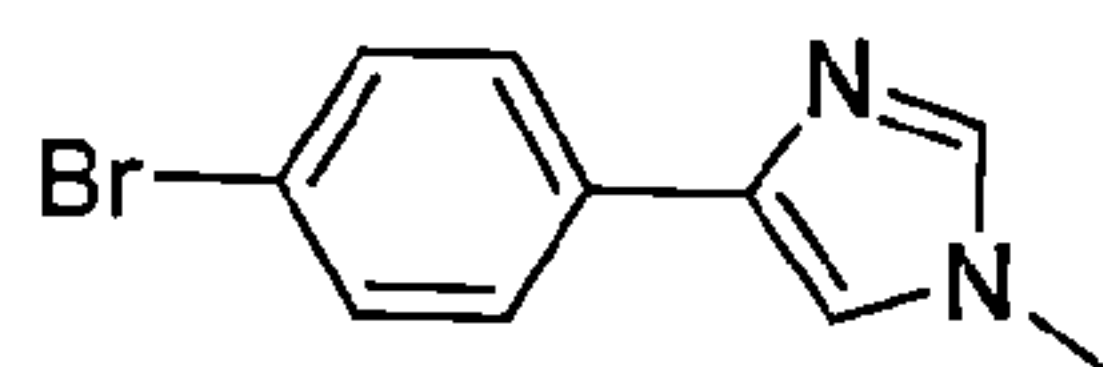
遵循針對中間物39所述之程序在步驟1中使用(4-溴苯基)酮酸、2-溴-5-氟嘧啶及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯製備標題化合物。LCMS: 256.2 $[M+H]^+$ 。

中間物46

4-(4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶二鹽酸鹽

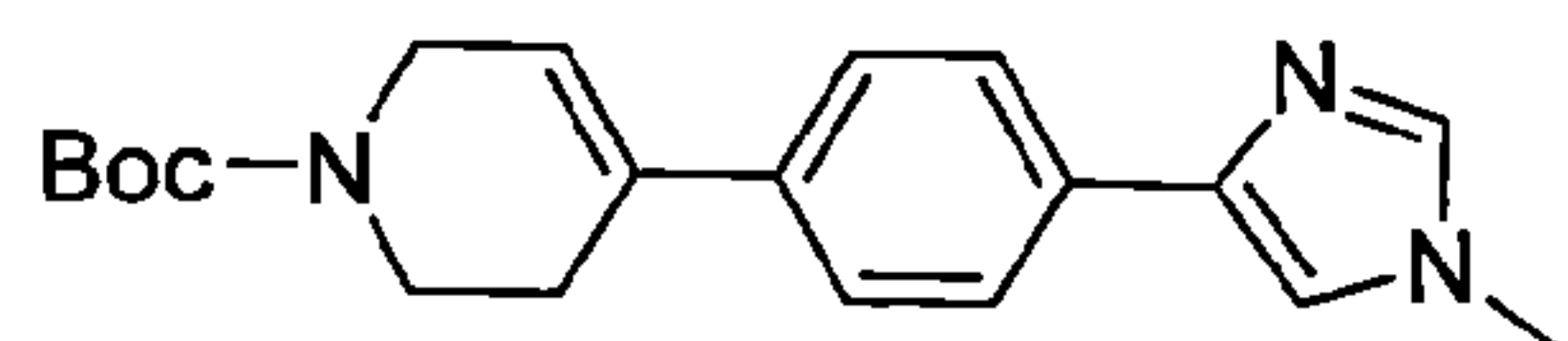


步驟1：4-(4-溴苯基)-1H-咪唑：在140℃下加熱2-溴-1-(4-溴苯基)乙酮(7.0 g, 25.3 mmol)於甲醯胺(28 mL)中之混合物24 h。用乙酸乙酯(300 mL)稀釋混合物，用NaHCO₃溶液(200 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥濃縮，得到呈淡棕色固體狀之4-(4-溴苯基)-1H-咪唑(5 g, 22.52 mmol, 產率89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H)。LCMS: 222.78 $[M+H]^+$ 。

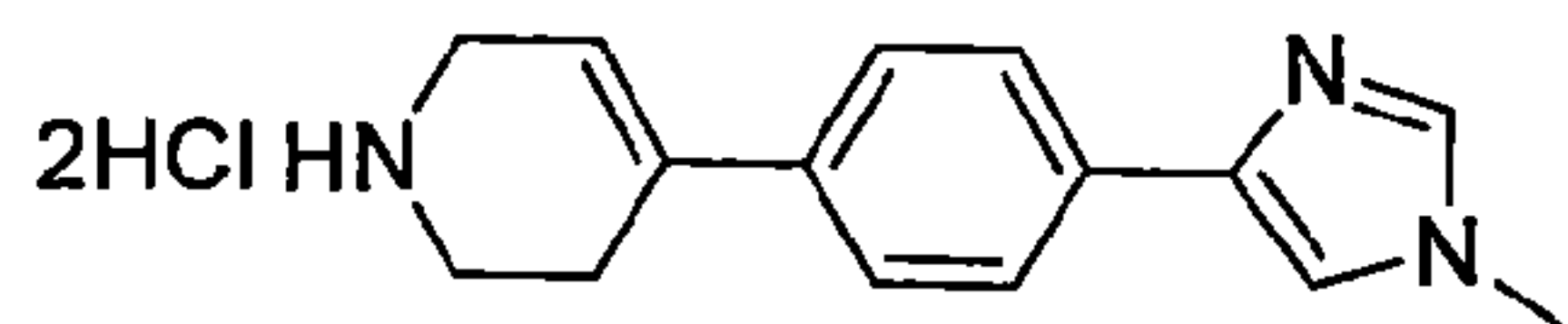


步驟2：4-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑：在0℃下向4-(4-溴苯基)-1H-咪唑(2.0 g, 9.0 mmol)及碳酸鉍(2當量)於THF (35 mL)中之混合物中添加碘甲烷(2.55 g, 18 mmol)。在室溫下攪拌混合物16 h。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋混合物，用水(80 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡棕色固體狀之4-(4-溴苯基)-1-甲基-

1H-咪唑(780 mg, 3.30 mmol, 產率37%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 3.72 (s, 3H)。LCMS: 236.78 [M+H]⁺。



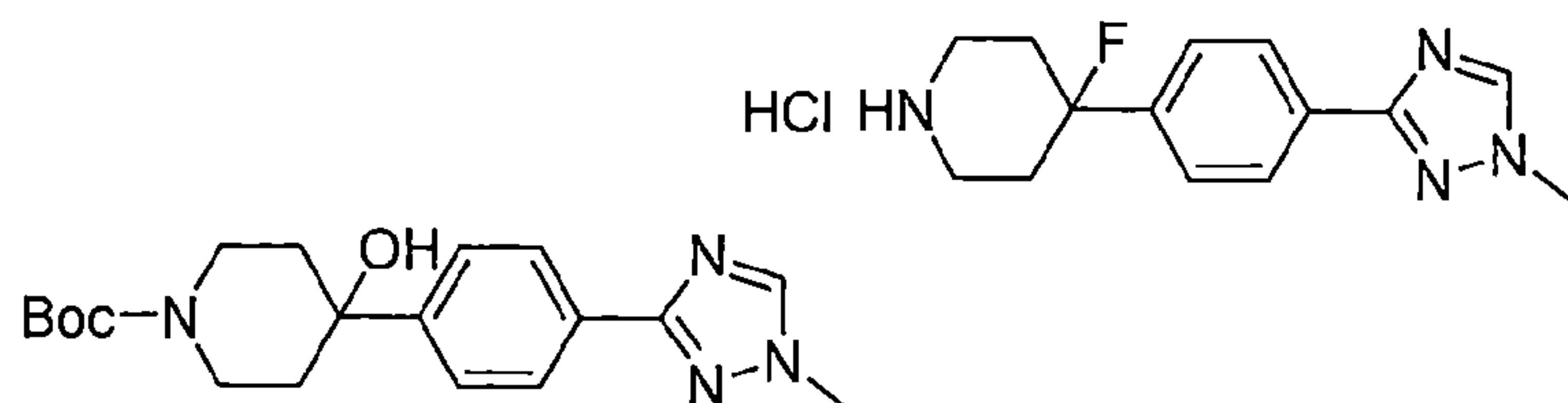
步驟3：4-(4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯：向4-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑(1.0 g, 6.355 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(2.25 g, 6.991 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷:水(5:1, 54 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加碳酸鉀(1.98 g, 19.06 mmol)。使混合物脫氣10 min。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) DCM錯合物(517 mg, 0.635 mmol)。使混合物脫氣10 min, 且接著在80°C下加熱16 h。使混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。向濾液中添加冷水(50 mL), 且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取混合物。用水(2×50 mL)及鹽水(1×50 mL)洗滌合併之有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用80%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化, 得到4-(4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(955 mg, 2.817 mmol, 產率42%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.0 (br s, 2H), 3.54 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.47 (br s, 2H), 1.43 (s, 9H)。LCMS: 340.23 [M+H]⁺。



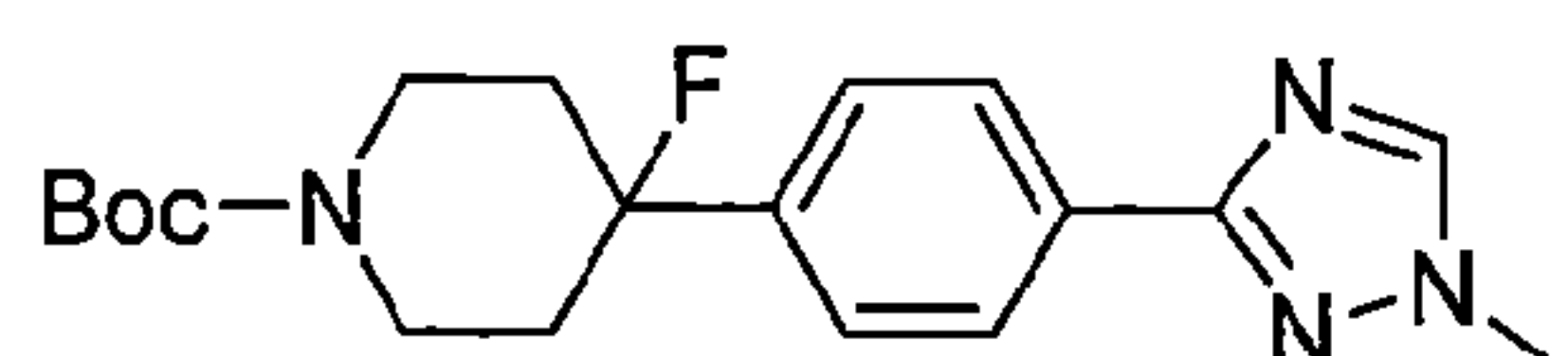
步驟4：4-(4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶二鹽酸鹽：遵循針對中間物37所述之程序使用4-(4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯製備標題化合物。LCMS: 240.2 [M+H]⁺。

中間物47

4-氟-4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶鹽酸鹽

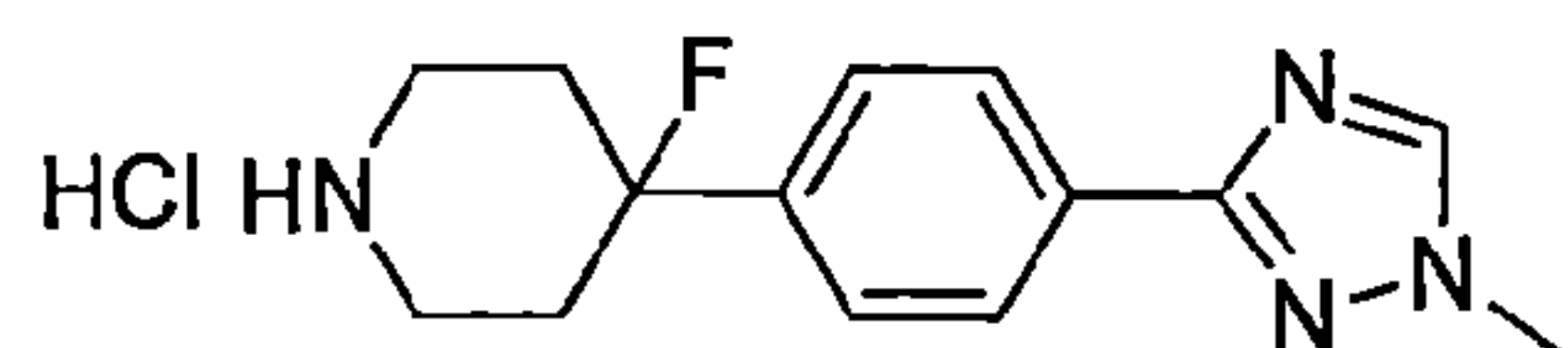


步驟1：4-羥基-4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯：向3-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑(2.7 g, 11.34 mmol)於THF (60 mL)中之冷卻(-78℃)且經攪拌之溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.5M己烷溶液, 5.4 mL, 13.61 mmol)。在-78℃下攪拌混合物1 h。在-78℃下向此溶液中添加4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.25 g, 11.34 mmol)於THF (30 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌混合物2 h。用NH₄Cl水溶液(50 mL)淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用水(100 mL)及鹽水(80 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用40%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化且藉由Reveleris C-18逆相管柱使用65%乙腈於甲酸水溶液(0.1%)中進一步純化，得到呈灰白色固體狀之4-羥基-4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.2 g, 3.35 mmol, 產率29%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15-7.94 (m, 2H), 7.53-7.30 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.95 (br d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.38 (br t, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.33-2.22 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.91 (br d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)。LCMS: 358.92 [M+H]⁺。



步驟2：4-氟-4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯：在-78℃下向4-羥基-4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.2 g, 3.33 mmol)於DCM (60 mL)中之攪拌之

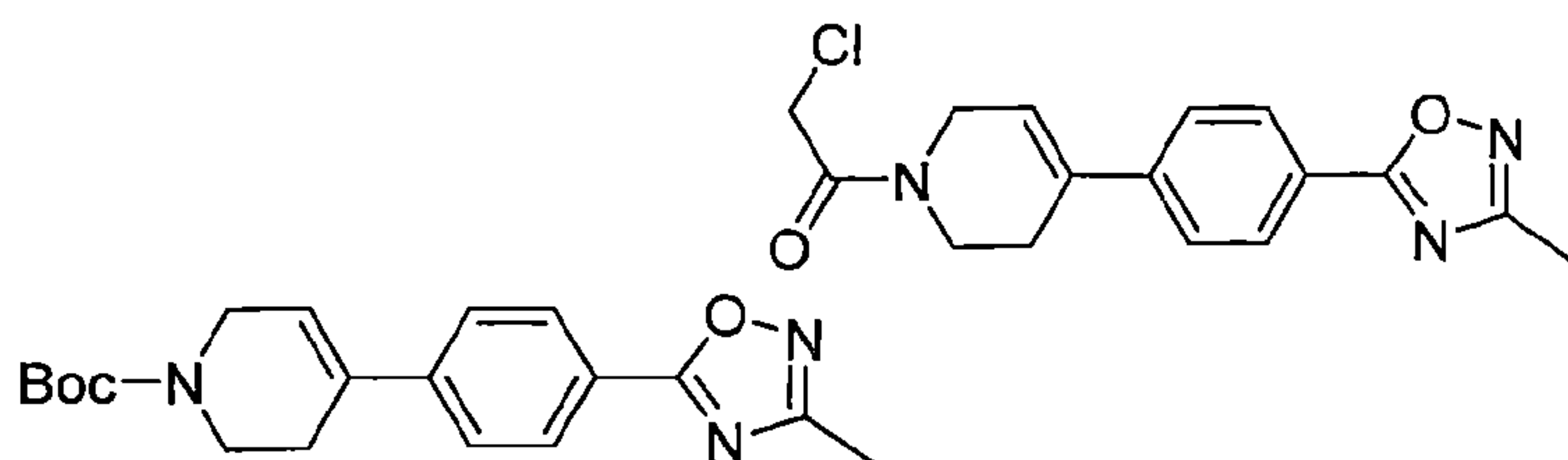
溶液中添加DAST (0.7 mL, 4.99 mmol)。在攪拌下經2 h之時段使混合物升溫至室溫。反應完成後，添加飽和碳酸氫鈉溶液。二氯甲烷(3×70 mL)萃取。用水(150 mL)及鹽水(150 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用15%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化，得到呈白色固體狀之4-氟-4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(900 mg, 2.50 mmol, 產率75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (dd, *J* = 1.7, 8.1 Hz, 2H), 7.49-7.30 (m, 3H), 4.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 5H), 3.29 (br t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.46-2.22 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。LCMS: 382.92 [M+H]⁺。



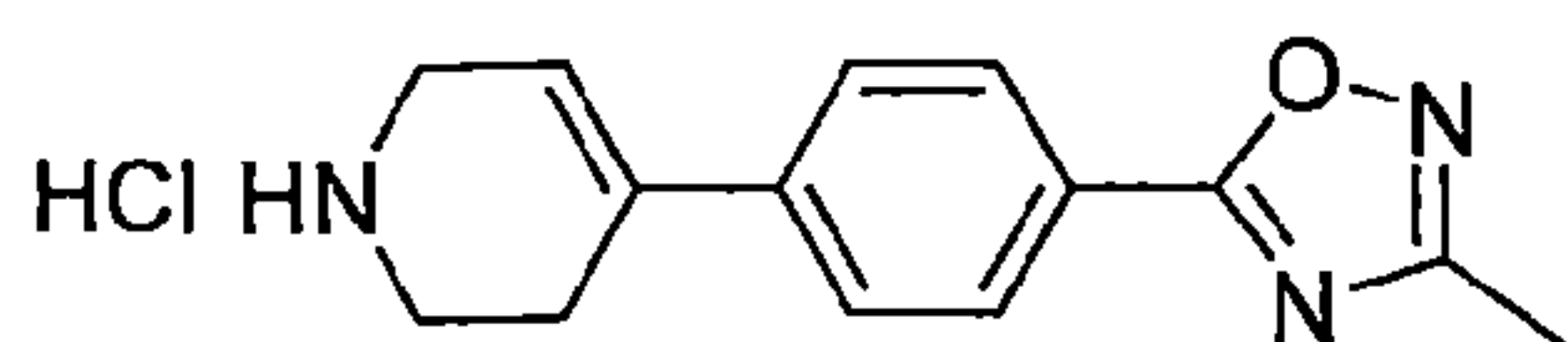
步驟3：4-氟-4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶鹽酸鹽
鹽：向4-氟-4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g, 2.77 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之攪拌之溶液中添加4M HCl於1,4-二噁烷中之溶液(10 mL)。在室溫下攪拌混合物2 h。濃縮混合物且用乙醚(30 mL)濕磨，得到呈灰白色固體狀之4-氟-4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶鹽酸鹽(570 mg, 1.92 mmol, 產率68%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (br s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 1.2, 8.1 Hz, 2H), 7.57-7.36 (m, 3H), 4.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.26-3.14 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.53-2.44 (m, 2H)。LCMS: 261.14 [M+H]⁺。

中間物48

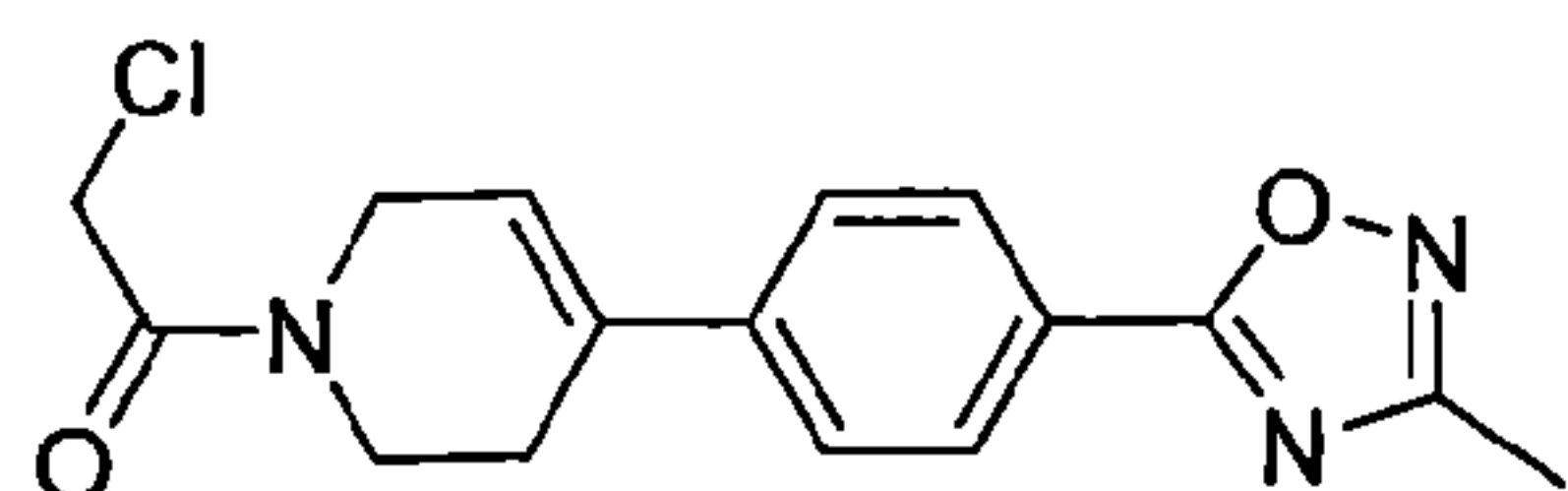
2-氯-1-(4-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮



步驟 1： 4-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯：經真空/氮氣循環(3循環下使5-(4-溴苯基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑(0.5 g, 2.091 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(0.647 g, 2.091 mmol)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (0.147 g, 0.209 mmol)及碳酸銨(1.363 g, 4.18 mmol)之混合物脫氣。在100℃下加熱此混合物隔夜。完成時，用水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗物質，經矽膠用0-100%乙酸乙酯於己烷中溶離來純化，得到4-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(0.3 g, 0.879 mmol, 產率42.0%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 6.22 (br, 1H), 4.15 (br, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.58 (br, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。LCMS: 342.20 [M+H]⁺。



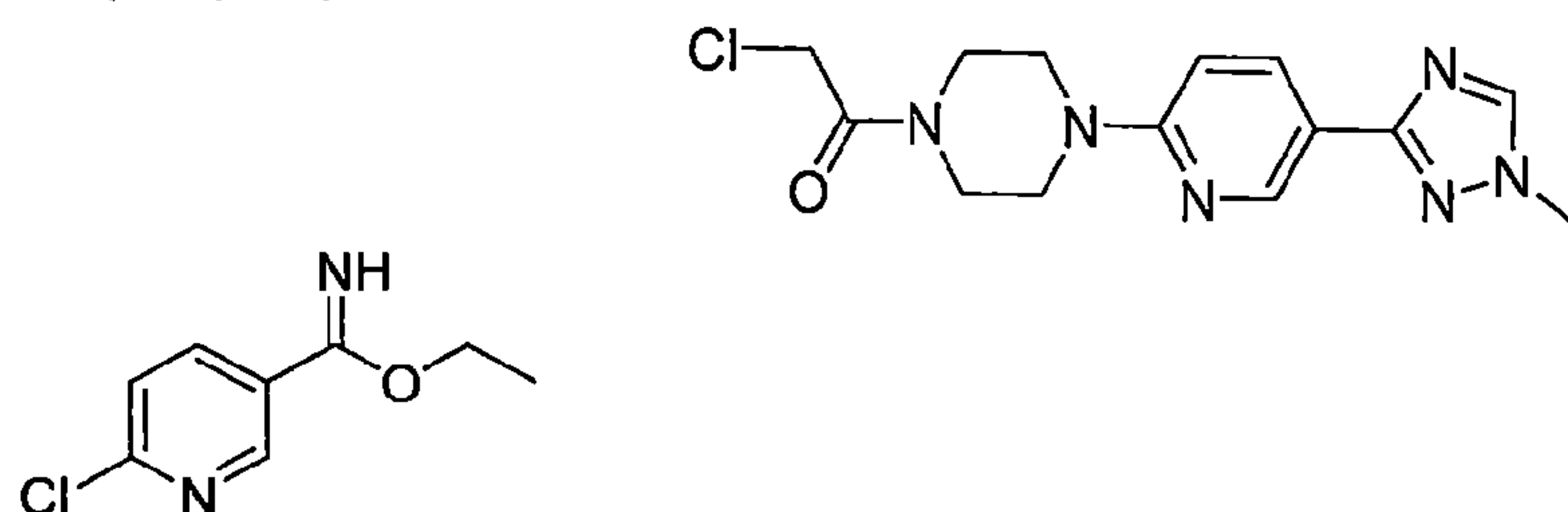
步驟 2： 3-甲基-5-(4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1,2,4-噁二唑鹽酸鹽：在室溫下於4M HCl之二噁烷溶液中攪拌4-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(0.3 g, 0.879 mmol)隔夜。混合物經旋轉蒸發器直接濃縮且乾燥得到3-甲基-5-(4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1,2,4-噁二唑鹽酸鹽(0.16 g, 0.663 mmol, 產率75%)。此物質未經進一步純化即可使用。LCMS: 242.10 [M+H]⁺。



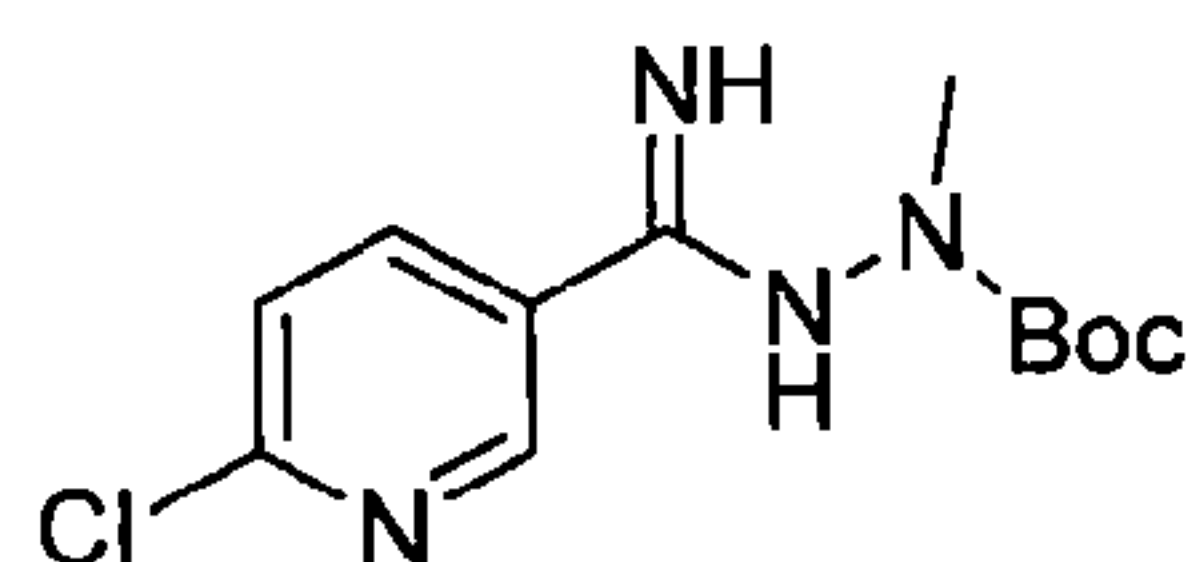
步驟3：2-氯-1-(4-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮：在0℃下向3-甲基-5-(4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1,2,4-噁二唑鹽酸鹽(0.16 g, 0.663 mmol)於DCM (6.63 mL)中之懸浮液中添加純三乙胺(0.277 mL, 1.989 mmol)。在0℃下攪拌10 min後，一次性添加固體氯乙酸酐(0.113 g, 0.663 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。完成時，用DCM稀釋混合物，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗物質2-氯-1-(4-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮，其未經進一步純化即可使用。
LCMS: 318.00 [M+H]⁺。

中間物49

2-氯-1-(4-(5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

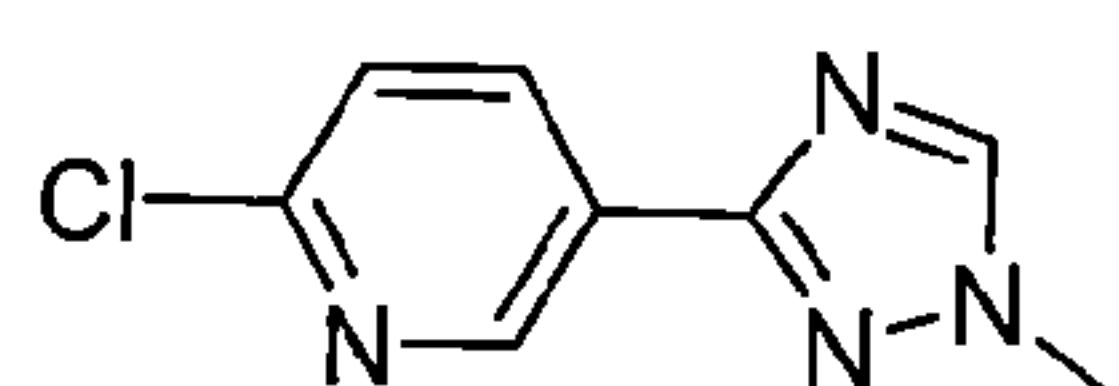


步驟1：6-氯菸鹼醯亞胺酸乙酯：在0℃下首先向經攪拌之懸浮於無水乙醇(800 mL)中之6-氯菸鹼腈(50 g, 362.3 mmol)之溶液中劇烈鼓泡HCl氣體(自NaCl及H₂SO₄產生)1 h且接著緩慢鼓泡5 h。在室溫下攪拌溶液隔夜。濃縮溶劑。用醚(300 mL)洗滌獲得之固體且乾燥，得到呈灰白色固體狀之6-氯菸鹼醯亞胺酸乙酯(50 g, 271 mmol, 產率75%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.43-4.26 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)。
LCMS: 185.6 [M+H]⁺。

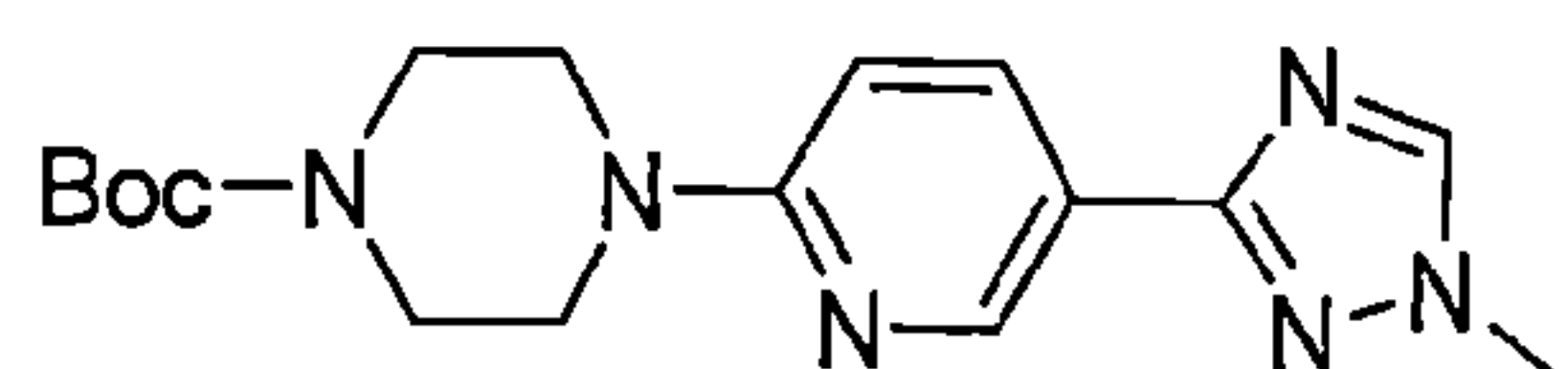


步驟2：2-((6-氯吡啶-3-基)(亞胺基)甲基)-1-甲胍甲酸第三丁酯：

在室溫下6-氯菸鹼鹽亞胺酸乙酯(15 g, 81.5 mmol)於吡啶(150 mL)中之溶液中添加1-甲肼甲酸第三丁酯(11.5 mL, 81.5.0 mmol)。攪拌混合物16小時，且減壓濃縮溶劑。獲得之膠質液體用乙醚(200 mL)濕磨，得到固體，過濾，再用乙醚(100 mL)洗滌且乾燥，得到2-((6-氯吡啶-3-基)(亞胺基)甲基)-1-甲肼甲酸第三丁酯(14 g, 49.3 mmol, 產率60%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (s, 1H), 10.0-10.01(m, 1H), 10.02-10.04(m, 1H), 8.09(s, 1H), 3.01(s, 3H), 1.04(s, 9H). LCMS: 284.03 [M+H]⁺。

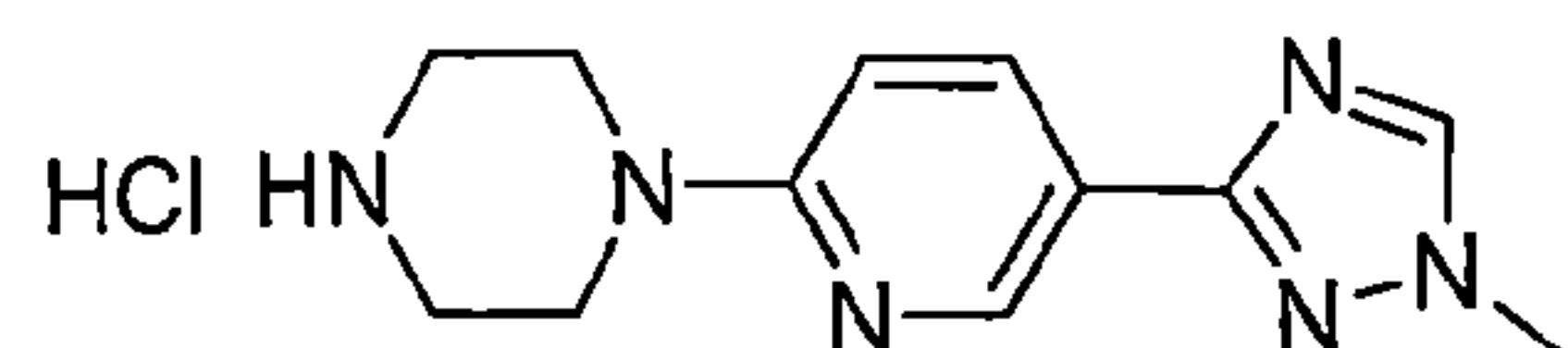


步驟3：2-氯-5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶：在室溫下向2-((6-氯吡啶-3-基)(亞胺基)甲基)-1-甲肼甲酸第三丁酯(30 g, 105.6 mmol)中添加甲酸(350 mL)。使混合物回流16 h，且濃縮混合物。殘餘物用飽和碳酸氫鈉水溶液處理且用乙酸乙酯(3×500 mL)萃取。用鹽水(2×150 mL)洗滌合併之有機層，乾燥且濃縮，得到固體，再用醚(300 mL)洗滌且乾燥，得到2-氯-5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(8 g, 41.2 mmol, 產率41%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.08 (s, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 8.01-8.02 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 3.72 (s, 3H)。LCMS: 194.18 [M+H]⁺。

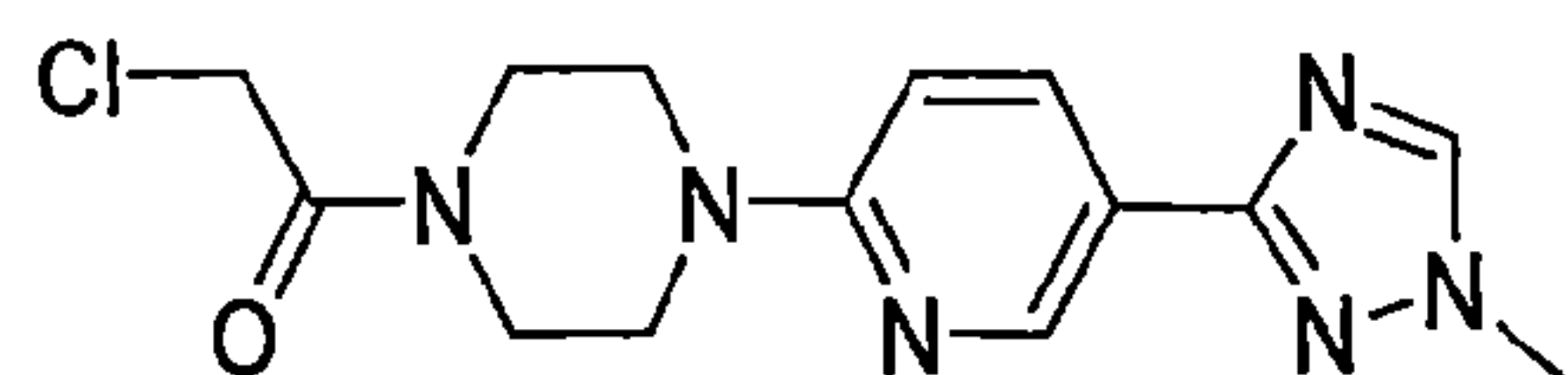


步驟4：4-(5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯：於密封管中加熱2-氯-5-(1-甲基-1H-1, 2, 4-三唑-3-基)吡啶(4 g, 20.61 mmol)及哌嗪-1-甲酸第三丁酯(7.6 g, 41. mmol)於NMP(20 mL)中之混合物36 h。使混合物冷卻至室溫且添加冷水。用乙酸乙酯(3×500 mL)萃取混合物。用水(2×250 mL)及鹽水(1×100 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析

(100-200 二氧化矽)使用2%甲醇於二氯甲烷中作為溶離劑來純化，得到4-(5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 (2.8 g, 8.1 mmol, 產率40%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 2.1, Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.54 (d, *J* = 3 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H)。LCMS: 344.02 [M+H]⁺。



步驟5：1-(5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)哌嗪鹽酸鹽：向於1,4-二噁烷(10 mL)中之4-(5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.5 g, 4.36 mmol)中添加4M HCl:1,4-二噁烷(6 mL)。在室溫下攪拌混合物2 h。使混合物濃縮且用乙醚(20 mL)濕磨，得到呈灰白色固體狀之1-(5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)哌嗪鹽酸鹽(1 g, 3.57 mmol, 產率83%)。粗物質未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.652 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.1, Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3.91 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.234 (br s, 4H)。LCMS: 245.15 [M+H]⁺。

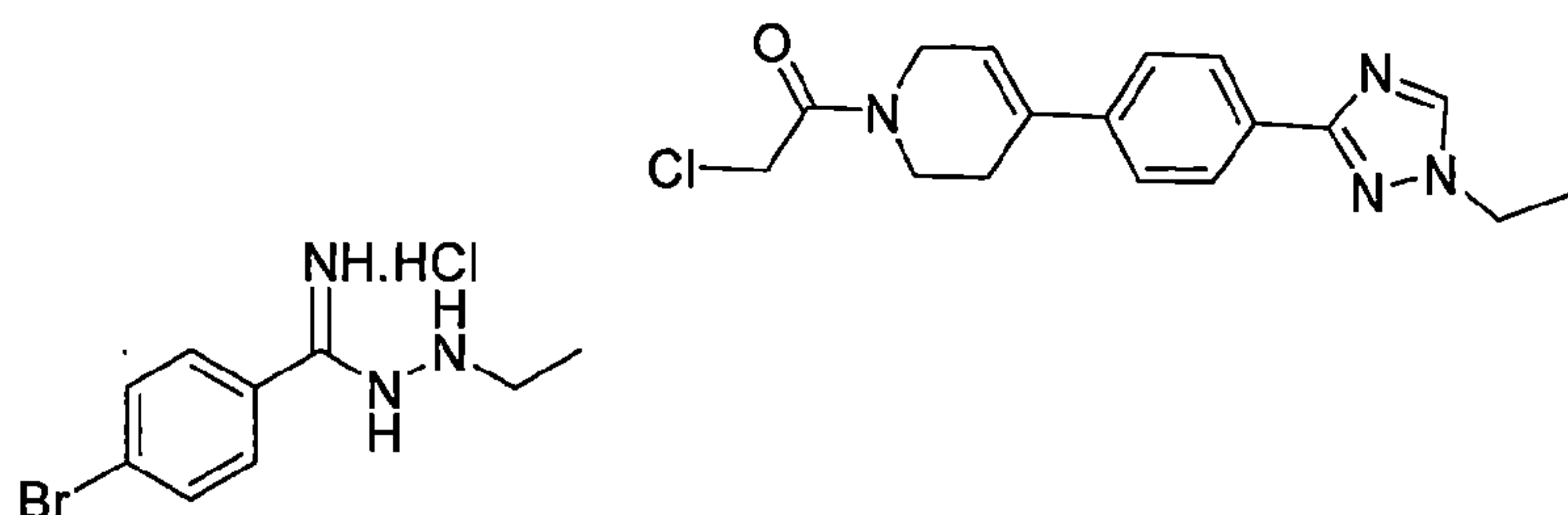


步驟6：2-氯-1-(4-(5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酮：在0°C下向1-(5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)哌嗪鹽酸鹽(0.8 g, 3.26 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌之溶液中依序添加三乙胺(3 mL, 22.08 mmol)、氯乙醯氯(3 mL, 9.79 mmol)。在0°C下攪拌混合物1 h。用水(50 mL)稀釋混合物且用二氯甲烷(3×100 mL)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200 二氧化矽)使用2%甲醇於

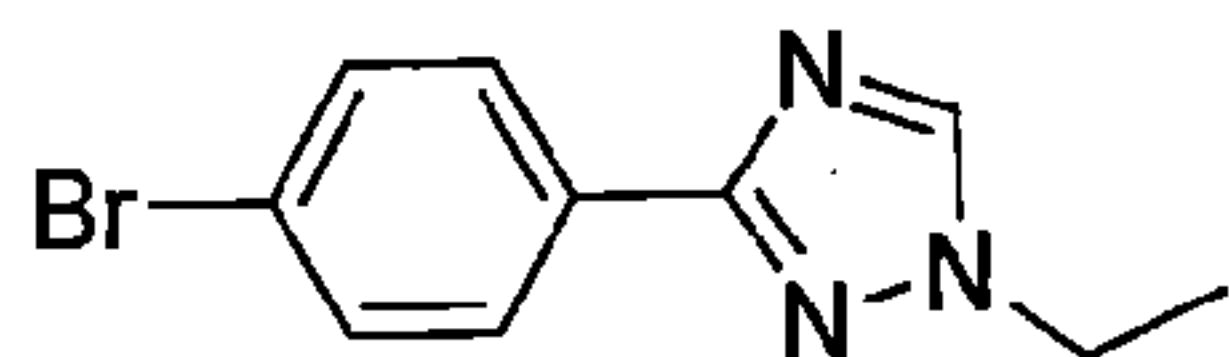
二氯甲烷中作為溶離劑來純化，得到呈灰白色固體狀之2-氯-1-(4-(5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酮(0.400 g, 1.25 mmol, 產率43%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.18-8.17 (d, *J* = 1.8, Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.73-6.70 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4.13 (s, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.77-3.76 (d, 5.1 Hz, 4H), 3.66-3.62 (m, 2H)。

中間物50

2-氯-1-(4-(4-(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮



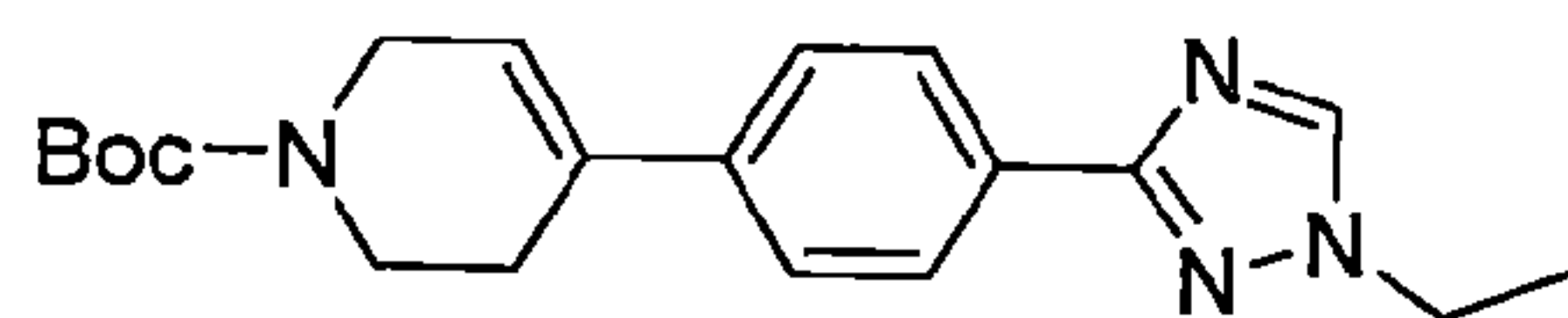
步驟1：4-溴-N'-乙基苯醯亞胺基醯肼鹽酸鹽：在室溫下向4-溴苯醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(1 g, 3.82 mmol)於吡啶(15 mL)中之溶液中添加草酸乙肼(687 mg, 4.58 mmol)。攪拌混合物16 h，及減壓濃縮溶劑，得到膠質液體。用乙醚(100 mL)濕磨此膠質物質，得到固體，過濾，再用乙醚(50 mL)洗滌且乾燥，得到4-溴-N'-乙基苯醯亞胺基醯肼鹽酸鹽(0.9 g, 3.24 mmol, 產率85%)。LCMS: 244.04 [M+H]⁺。



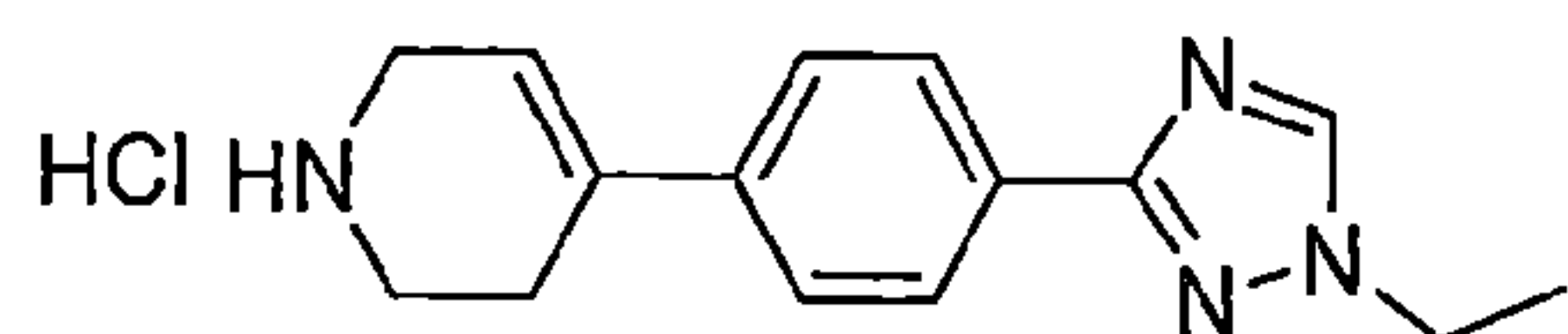
步驟2：3-(4-溴苯基)-1-乙基-1H-1,2,4-三唑：在室溫下向4-溴-N'-乙基苯醯亞胺基醯肼鹽酸鹽(7 g, 29.04 mmol)中添加甲酸(70 mL)且回流16 h。濃縮混合物。殘餘物用飽和碳酸氫鈉水溶液處理且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水(2×50 mL)洗滌合併之有機層，乾燥且濃縮，得到固體，再用醚(150 mL)洗滌且乾燥，得到呈灰白色固體狀之3-(4-溴苯基)-1-乙基-1H-1,2,4-三唑(1.5 g, 5.97 mmol, 產率23%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.60-7.54

(m, 2H), 4.25 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.57 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。LCMS: 252.10 $[M+H]^+$ 。

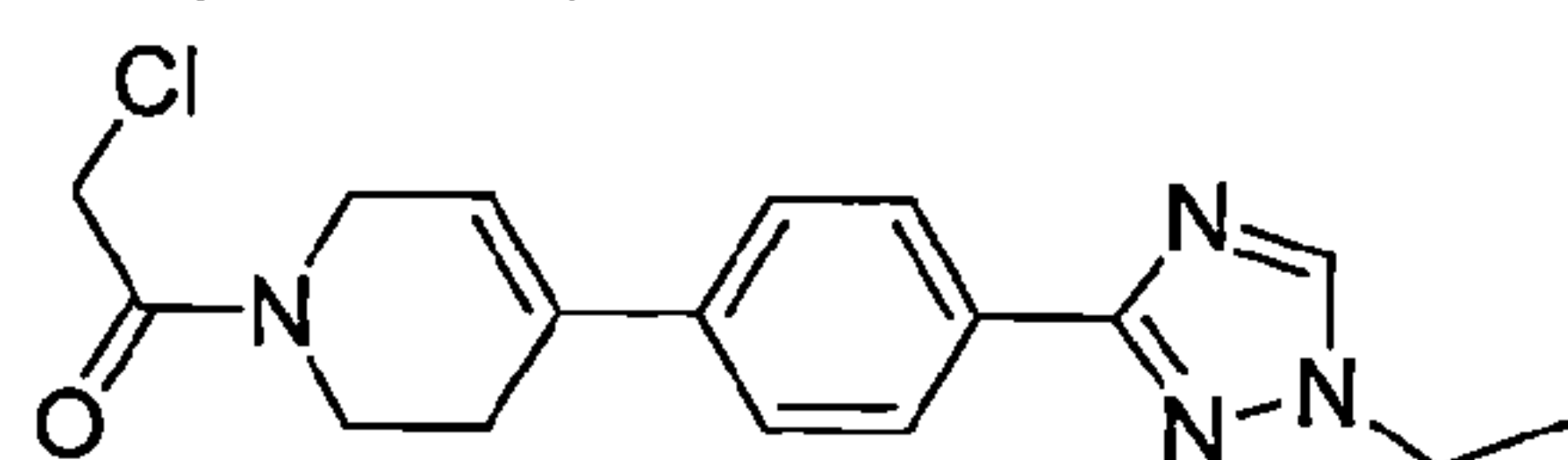


步驟3：4-(4-(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯：向3-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑(1 g, 3.91 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(1.35 g, 4.38 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷:水(5:1, 60 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中碳酸鉀(1.61 g, 11.73 mmol)。使混合物脫氣10 min。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II) DCM錯合物(0.16 g, 0.195 mmol)。使混合物脫氣10 min，之後回流16 h。使混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。向濾液中添加冷水，且用乙酸乙酯(3×40 mL)萃取混合物。用水(2×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用3%甲醇於二氯甲烷中作為溶離劑來純化，得到4-(4-(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(0.6 g, 1.69 mmol, 產率43%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.24 (br s, 1H), 4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.02 (br s, 2H), 3.55 (br t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.48-1.39 (m, 12H)。LCMS: 354.91 $[M+H]^+$ 。



步驟4：4-(4-(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽：向於1,4-二噁烷(10 mL)中之4-(4-(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(500 mg, 1.41 mmol)中添加4M HCl:1,4-二噁烷(5 mL)。在室溫下攪拌混合物2 h。使混合物濃縮

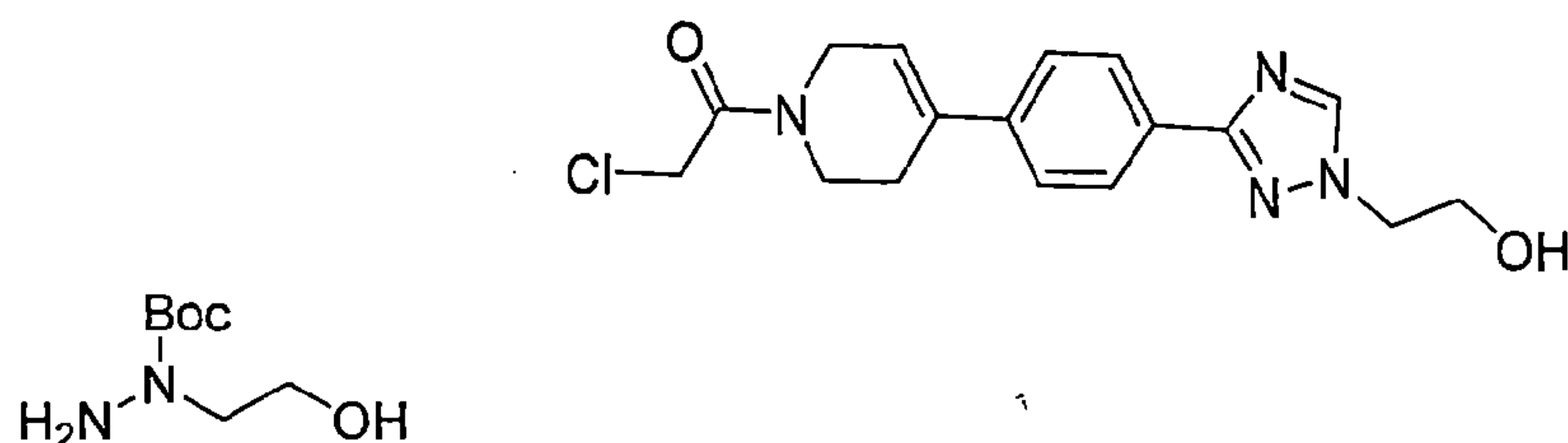
且用乙醚(50 mL)濕磨，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽(0.3 g, 1.03 mmol, 產率75%)。粗物質未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (br s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.29 (br s, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.78 (br s, 2H), 3.34 (br s, 2H), 2.72 (br s, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。LCMS: 255.56 [M+H]⁺。



步驟5：2-氯-1-(4-(4-(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮：在0℃下向4-(4-(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽(0.3 g, 1.03 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌之溶液中依序添加三乙胺(0.8 mL, 6.20 mmol)、氯乙醯氯(0.2 mL, 3.11 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。用水(30 mL)稀釋混合物且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用5%甲醇於二氯甲烷中作為溶離劑來純化，得到呈淡棕色固體狀之2-氯-1-(4-(4-(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(150 mg, 4.54 mmol, 產率50%)。LCMS: 331.34 [M+H]⁺。

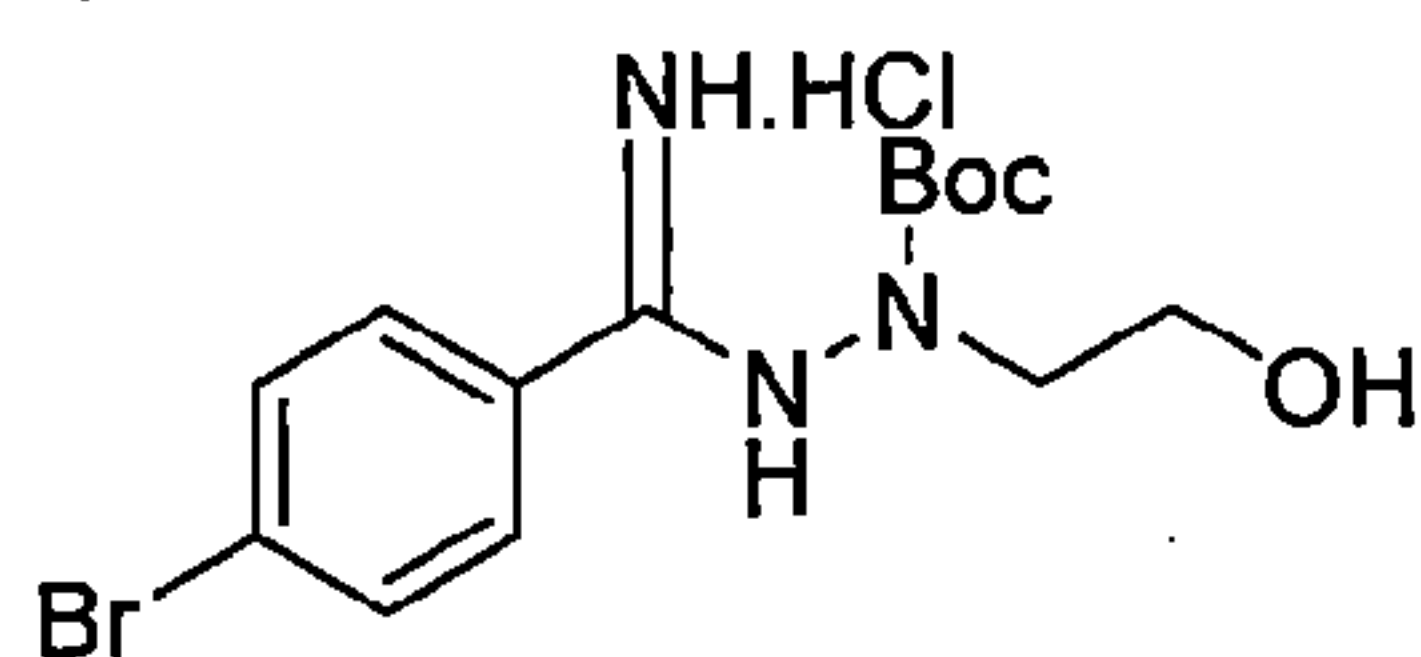
中間物51

2-氯-1-(4-(4-(1-(2-羥乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮

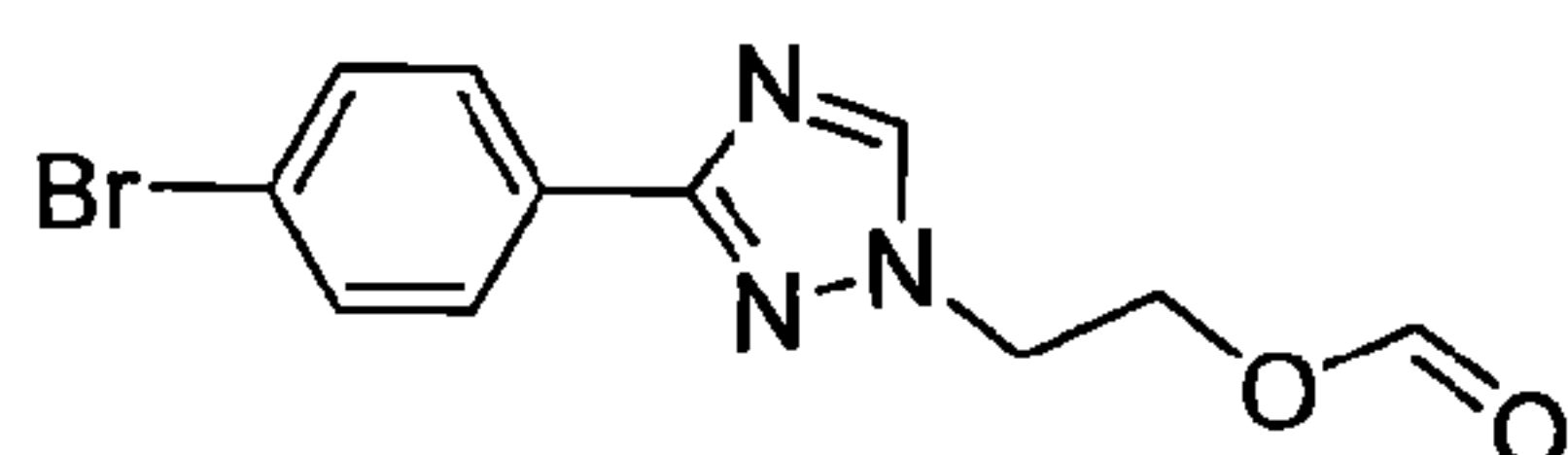


步驟1：1-(2-羥乙基)胼甲酸第三丁酯：在0℃下向2-胼基乙醇(3

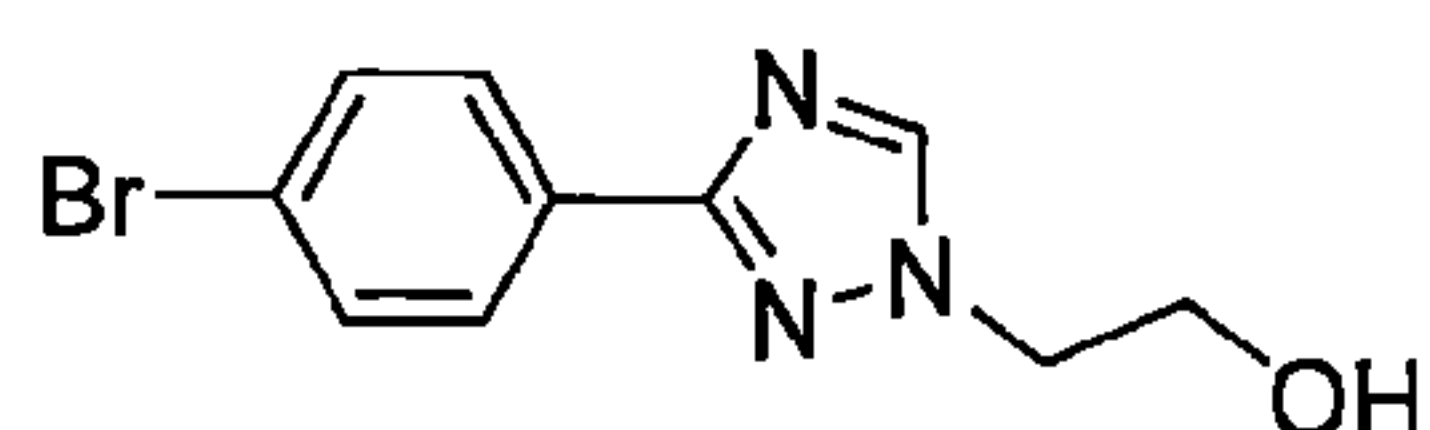
g, 39.47 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(7.7 mL, 33.52 mmol)。在室溫下攪拌混合物16 h。減壓濃縮溶劑，得到呈油性液體狀之1-(2-羥乙基)胼甲酸第三丁酯(5 g, 28.4 mmol, 產率72%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.53 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H), 1.42-1.37 (m, 9H)。



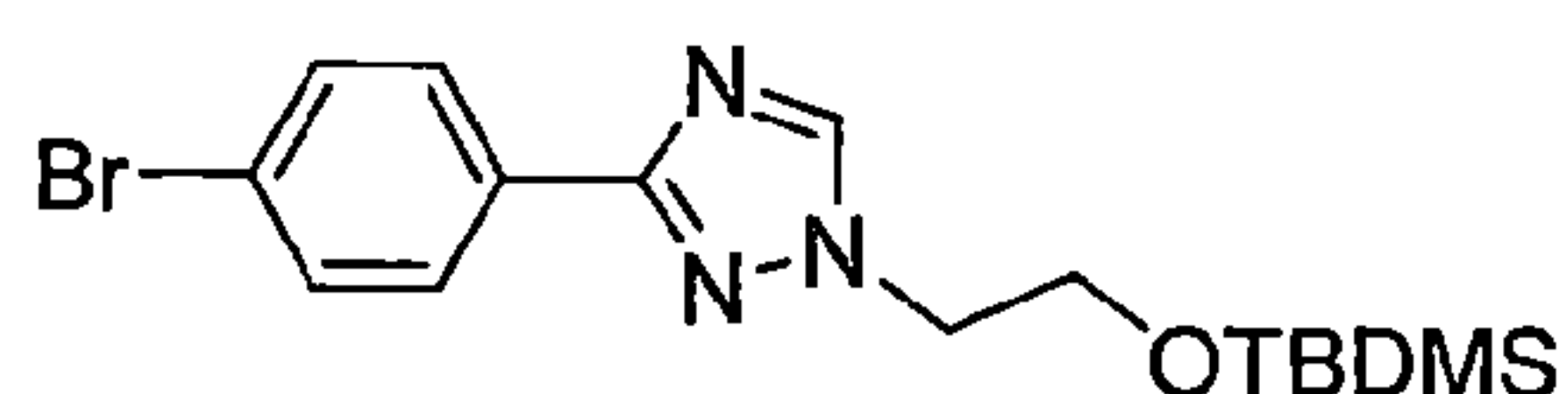
步驟2：2-((4-溴苯基)(亞胺基)甲基)-1-(2-羥乙基)胼甲酸第三丁酯鹽酸鹽：在室溫下向4-溴苯醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(2 g, 7.63 mmol)於吡啶(20 mL)中之溶液中添加1-(2-羥乙基)胼甲酸第三丁酯(1.6 mg, 4.58 mmol)，且攪拌混合物16 h。減壓濃縮溶劑。獲得之膠質液體用乙醚(100 mL)濕磨，得到固體，過濾，再用乙醚(50 mL)洗滌且乾燥，得到呈膠質固體狀之2-((4-溴苯基)(亞胺基)甲基)-1-(2-羥乙基)胼甲酸第三丁酯鹽酸鹽(1.3 g, 3.30 mmol, 產率44%)。LCMS: 358.15 [M+H]⁺。



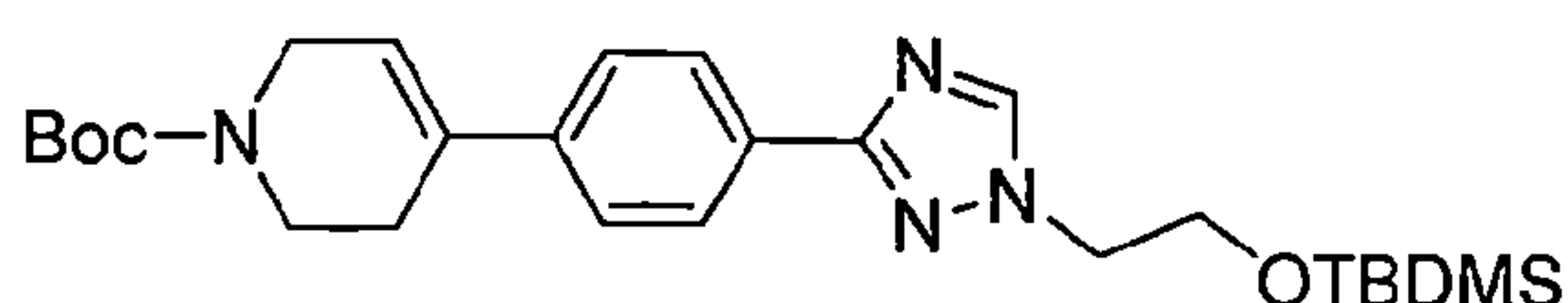
步驟3：甲酸2-(3-(4-溴苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酯：在室溫下向2-((4-溴苯基)(亞胺基)甲基)-1-(2-羥乙基)胼甲酸第三丁酯鹽酸鹽(0.8 g, 2.24 mmol)中添加甲酸(8 mL)，且使混合物回流16 h。濃縮混合物。殘餘物用飽和碳酸氫鈉水溶液處理且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水(2×50 mL)洗滌合併之有機層，乾燥且濃縮，得到呈灰白色固體狀之甲酸2-(3-(4-溴苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酯。粗物質未經進一步純化即用於下一步驟。



步驟4：2-(3-(4-溴苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醇：在0℃下向甲酸2-(3-(4-溴苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酯(0.6 g, 2.03 mmol)中添加6N HCl (8 mL)。在室溫下攪拌混合物2 h。濃縮混合物且用醚(150 mL)洗滌殘餘物且乾燥，得到呈灰白色固體狀之2-(3-(4-溴苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醇(0.4 g, 1.49 mmol, 產率70%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.98 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.76 (q, *J* = 5.1 Hz, 2H)。LCMS: 268.11 [M+H]⁺。

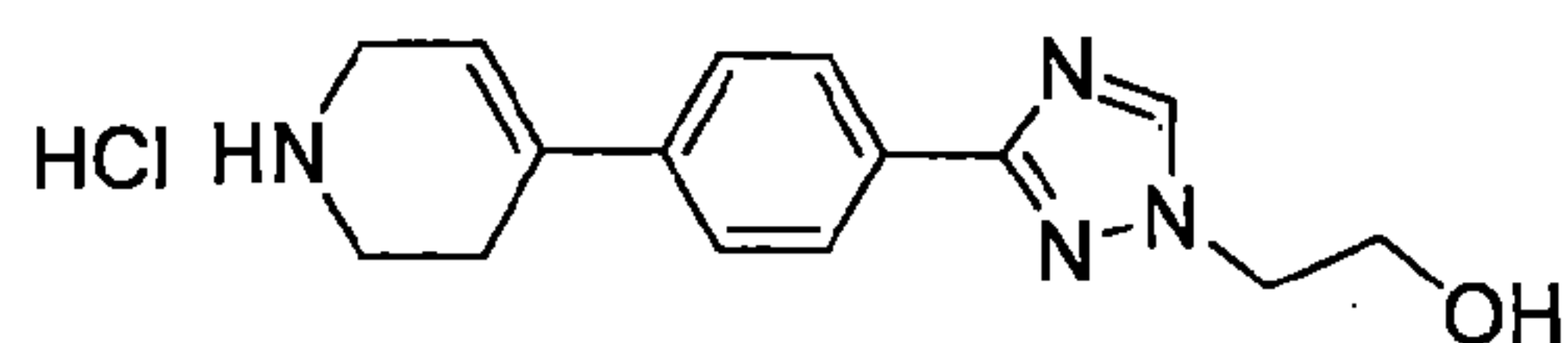


步驟5：3-(4-溴苯基)-1-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑：在0℃下向於二氯甲烷(20 mL)中之2-(3-(4-溴苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醇(2 g, 7.49 mmol)中添加第三丁基氯二甲基矽烷(1.7 g, 11.23 mmol)、咪唑(1.3 g, 18.72 mmol)及DMAP(80 mg, 0.74 mmol)。在室溫下攪拌混合物16 h。用冷水淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×40 mL)萃取混合物。用水(2×20 mL)及鹽水(2×20 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200 二氧化矽)使用50%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑來純化，得到呈灰白色固體狀之3-(4-溴苯基)-1-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑(1.8 g, 4.72 mmol, 產率64%)。LCMS: 382.25 [M+H]⁺。

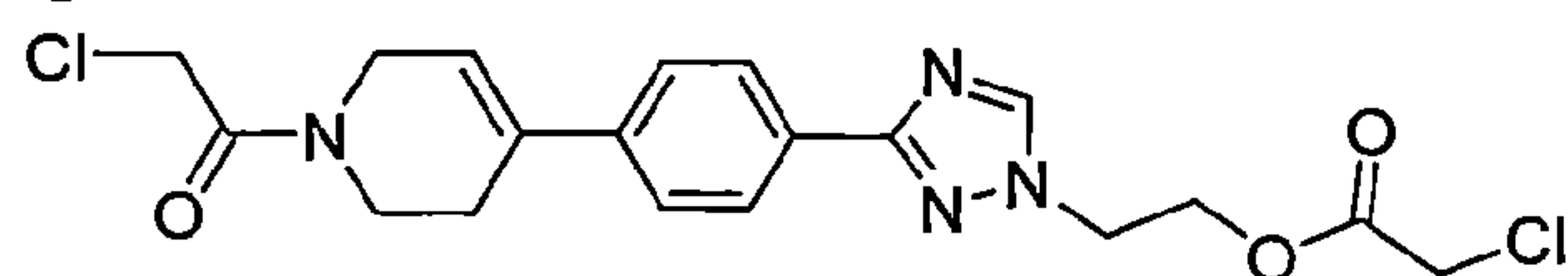


步驟6：4-(4-(1-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯：向3-(4-溴苯基)-1-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑(2 g, 5.24 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸

第三丁酯(1.94 g, 6.29 mmol)於1,4-二噁烷:水(5:1, 60 mL)中之攪拌且脫氣之溶液中添加碳酸鈉(2.1 g, 15.72 mmol)。使混合物脫氣10 min。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) DCM錯合物(0.213 g, 0.262 mmol)。使混合物脫氣10 min, 之後回流4 h。使混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。向濾液中添加冷水, 且用乙酸乙酯(3×40 mL)萃取混合物。用水(2×20 mL)及鹽水(2×20 mL)洗滌合併之有機層, 經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用4%甲醇於二氯甲烷中作為溶離劑來純化, 得到呈灰白色固體狀之4-(4-(1-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(1.5 g, 3.10 mmol, 產率60%)。LCMS: 484.99 $[M+H]^+$ 。

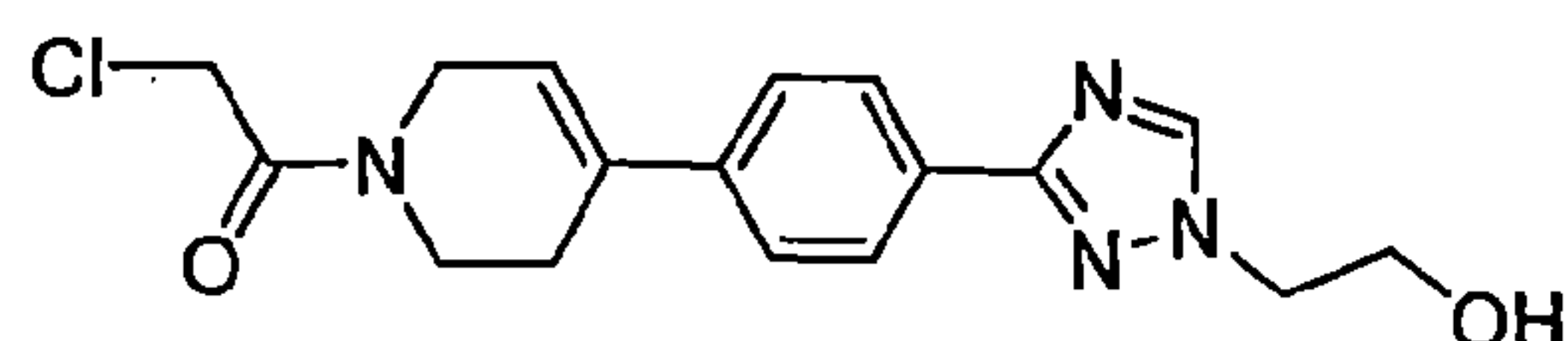


步驟7：2-(3-(4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醇鹽酸鹽：向於1,4-二噁烷(10 mL)中之4-(4-(1-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(1.7 g, 5.55 mmol)中添加4M HCl:1,4-二噁烷(10 mL)。在室溫下攪拌混合物2 h。使混合物濃縮且用乙醚(100 mL)濕磨, 得到呈灰白色固體狀之2-(3-(4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醇鹽酸鹽(0.9 g, 2.94 mmol, 產率90%)。LCMS: 271.18 $[M+H]^+$ 。



步驟8：2-(3-(4-(1-(2-氯乙酯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基2-氯乙酸酯：在0℃下向2-(3-(4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醇鹽酸鹽(1 g, 3.26 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌之溶液中依序添加三乙胺(2.63 mL, 19.56

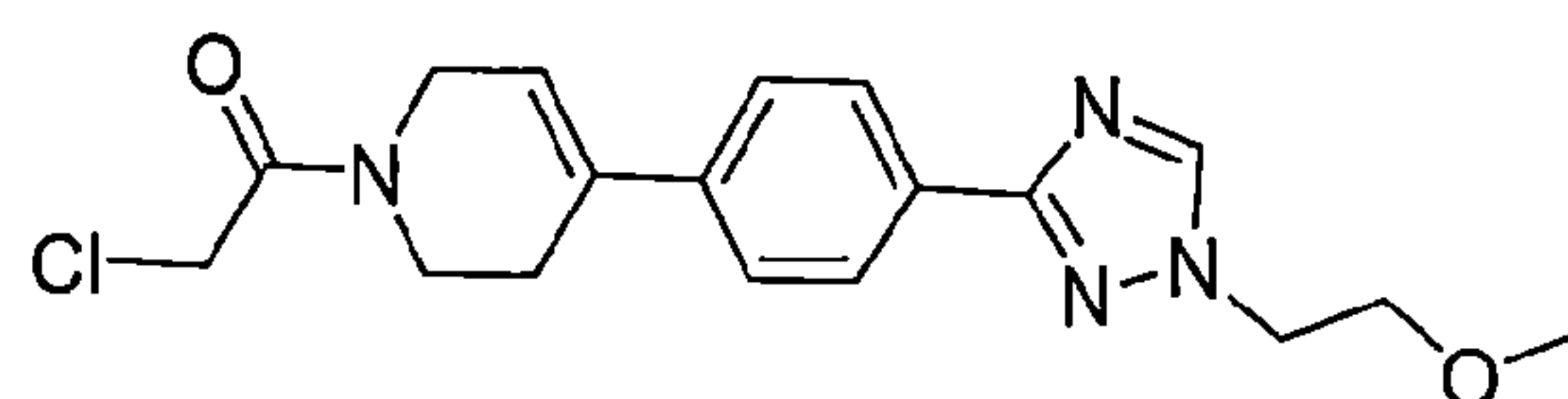
mmol)、氯乙醯氯(0.73 mL, 9.08 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。用水(30 mL)稀釋混合物且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用5%甲醇於二氯甲烷中作為溶離劑來純化，得到呈灰白色固體狀之2-(3-(4-(1-(2-氯乙醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基2-氯乙酸酯(900 mg, 2.13 mmol, 產率65%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (br d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.29 (br s, 1H), 4.53 (s, 4H), 4.49-4.43 (m, 3H), 4.38 (s, 2H), 4.18 (br d, *J* = 19.1 Hz, 2H), 3.75-3.64 (m, 2H), 2.62 (br s, 1H)。LCMS: 423.16 [M+H]⁺。



步驟9：2-氯-1-(4-(4-(1-(2-羥乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮：在0℃下向2-(3-(4-(1-(2-氯乙醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基2-氯乙酸酯(0.9 g, 2.13 mmol)於THF:MeOH:H₂O(1:1:1, 15 mL)之混合物中之溶液中添加氫氧化鋰(268 mg, 6.40 mmol)。在室溫下攪拌混合物2 h。用水(30 mL)稀釋混合物且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用5%甲醇於二氯甲烷中作為溶離劑來純化，得到呈灰白色固體狀之2-氯-1-(4-(4-(1-(2-羥乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(0.6 g, 1.73 mmol, 產率82%)。LCMS: 347.22 [M+H]⁺。

中間物52

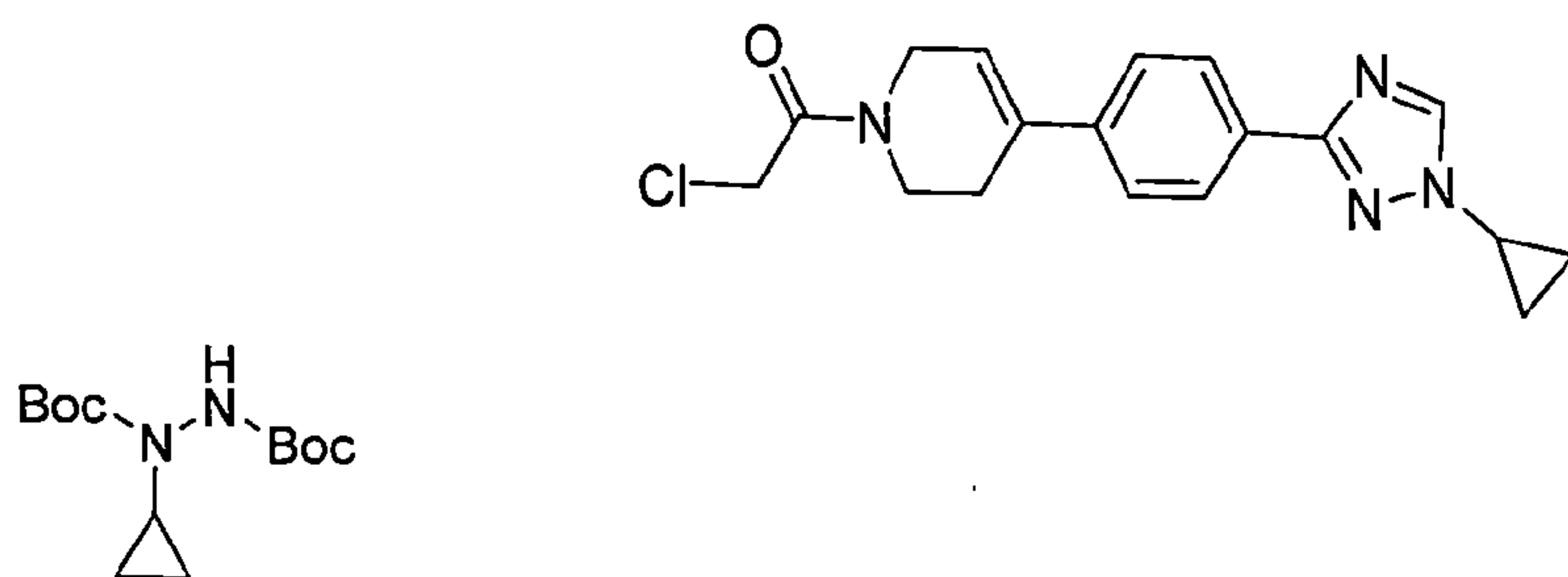
2-氯-1-(4-(4-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮



在0℃下向2-(3-(4-(1-(2-氯乙醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基2-氯乙酸酯(0.4 g, 2.17 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加氫化鈉(260 mg, 10.83 mmol)及碘甲烷(0.2 mL, 3.25 mmol)。在室溫下攪拌混合物16 h。用水(20 mL)稀釋混合物且用二氯甲烷(2×20 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(100-200二氧化矽)使用5%甲醇於二氯甲烷中作為溶離劑來純化，得到呈淡綠色固體狀之2-氯-1-(4-(4-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(0.2 g, 0.55 mmol, 產率50%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59-7.50 (m, 2H), 6.29 (br s, 1H), 4.49-4.43 (m, 2H), 4.39 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.18 (br d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 3.77-3.66 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.62 (br s, 1H)。LCMS: 361.34 [M+H]⁺。

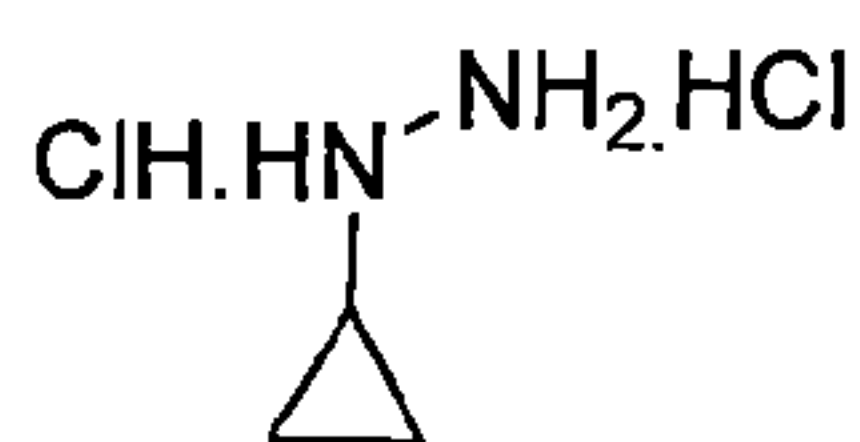
中間物53

2-氯-1-(4-(4-(1-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮

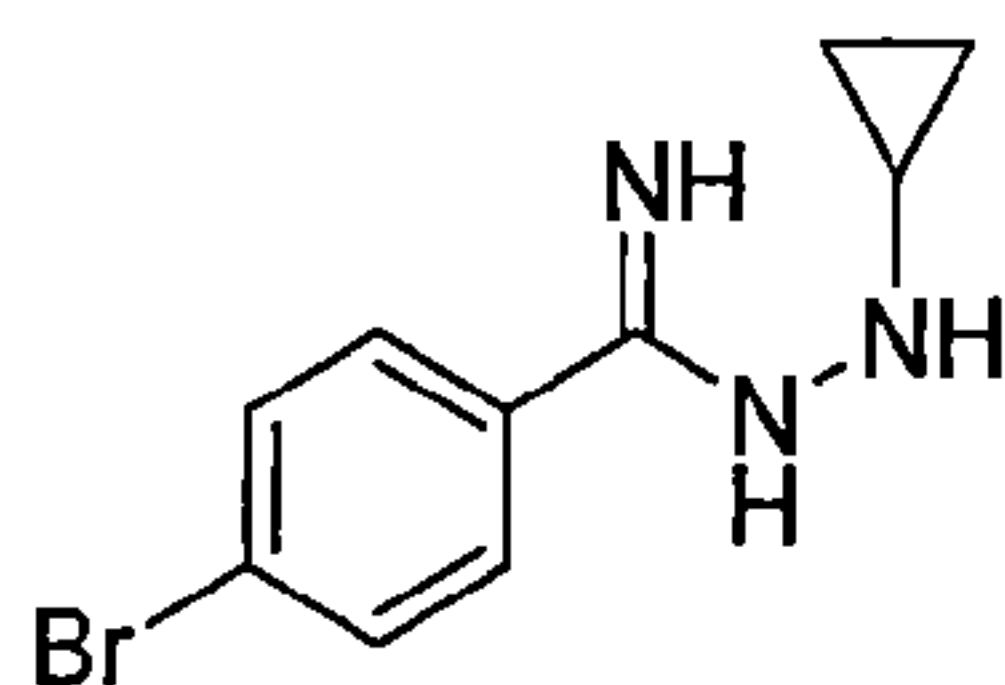


步驟1：1-環丙基肼-1,2-二甲酸二第三丁酯：向二氮烯-1,2-二甲酸二第三丁酯(30 g, 0.131 mol)於DMF (300 mL)中之攪拌之溶液中添加環丙基胺(22.6 g, 0.263 mol)及Cu(OAc)₂ (2.38 g, 0.013 mol)。將混合物加熱至85℃維持5 h。使混合物冷卻至室溫，用冷水(500 mL)稀

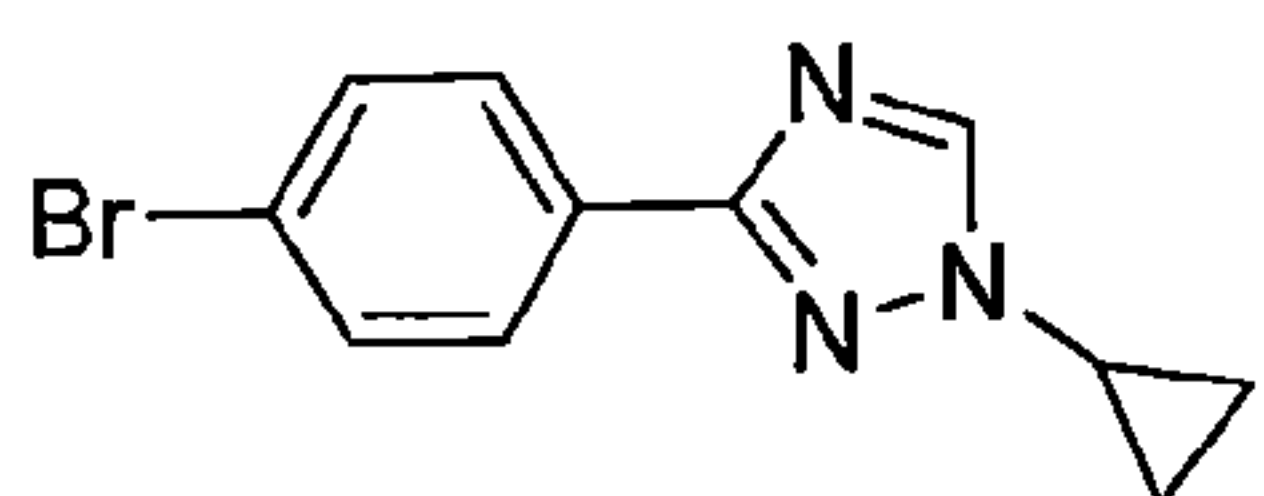
釋且用EtOAc (2×1000 mL)萃取。用鹽水(1000 mL)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且經旋轉蒸發器濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析(100-200目矽膠)使用10-20%EtOAc/己烷作為溶離劑來純化，得到呈灰白色固體狀之1-環丙基胍-1,2-二甲酸二第三丁酯(20 g，產率57%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.98 (bs, 0.7H), 8.87 (bs, 0.3H), 2.82-2.74 (m, 1H), 1.39-1.37 (m, 18H) 0.70-0.48 (m, 4H)。



步驟2：環丙基胍二鹽酸鹽：向1-環丙基胍-1,2-二甲酸二第三丁酯(20 g，0.073 mol)於1,4二噁烷(40 mL)中之攪拌之溶液中添加4M HCl之二噁烷溶液(200 mL)。在室溫下攪拌混合物16小時。混合物直接經旋轉蒸發器濃縮且用乙醚濕磨。獲得之粗物質(10 g，產率99%)未經任何進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (bs, 6H), 2.65-2.59 (m, 1H), 0.61-0.53 (m, 4H)。

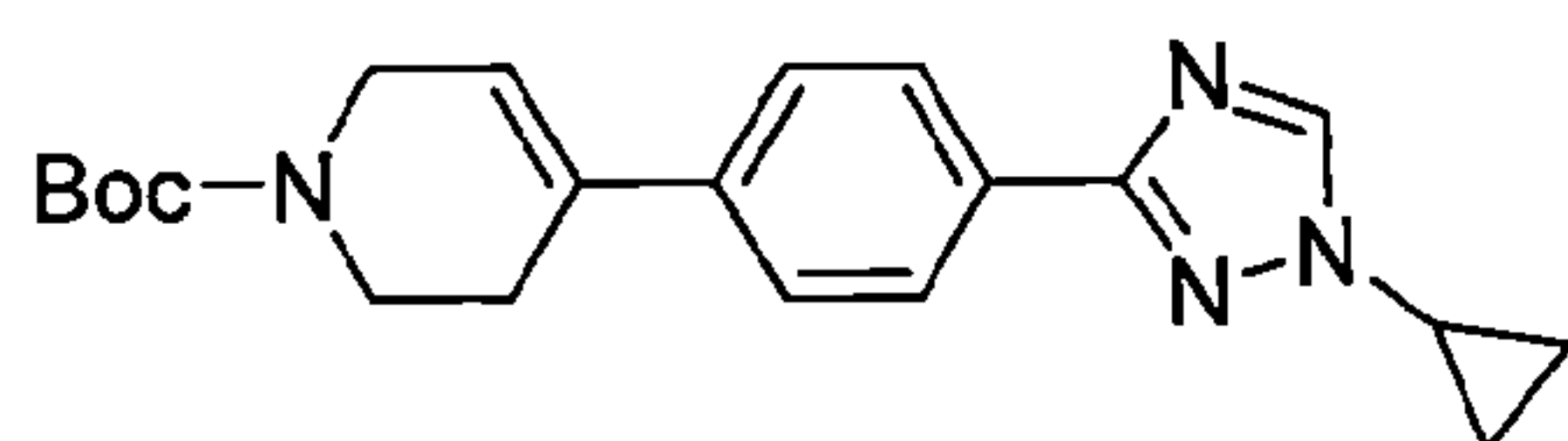


步驟3：4-溴-N'-環丙基苯醯亞胺基醯胍：向4-溴苯醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(5.0 g，0.022 mol)於吡啶(50 mL)中之溶液中添加環丙基胍二鹽酸鹽(3.8 g，0.026 mol)。在室溫下攪拌混合物16小時。減壓濃縮溶劑得到膠質液體，用乙醚濕磨若干次，得到4-溴-N'-環丙基苯醯亞胺基醯胍。此物質未經進一步純化即用於下一步驟中(4.4 g，粗物質，產率80%)。LCMS: 254.06 [M+H]⁺。

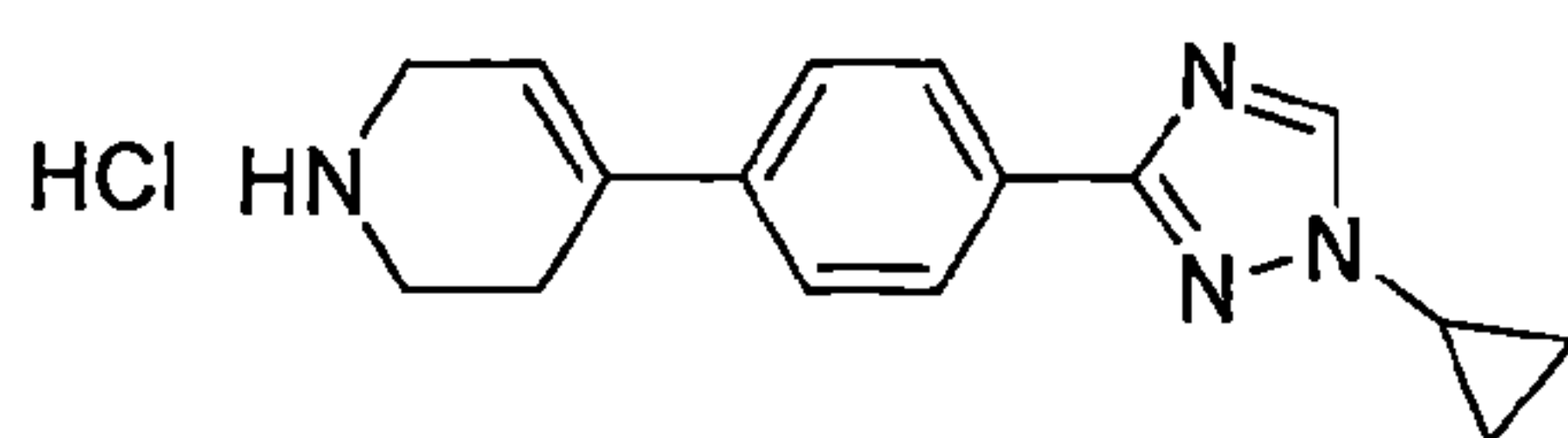


步驟4：3-(4-溴苯基)-1-環丙基-1H-1,2,4-三唑：將4-溴-N'-環丙基苯醯亞胺基醯胍(4.4 g，1.9 mmol)於甲酸(50 mL)中攪拌之溶液加熱至

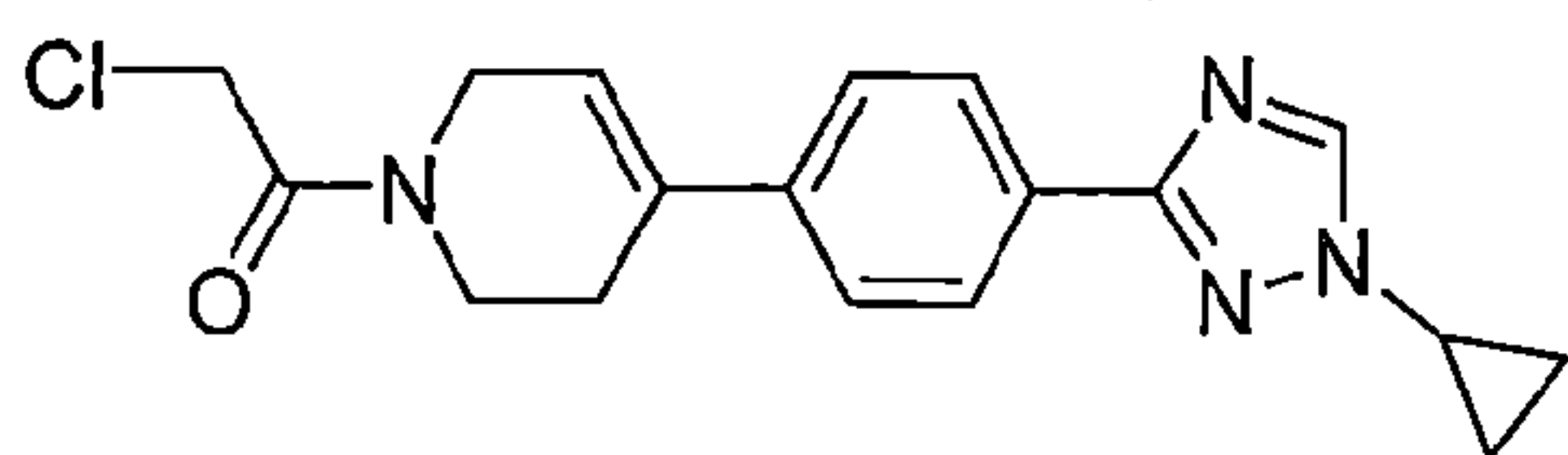
回流 16 h。混合物經旋轉蒸發器直接濃縮。使殘餘物溶解於 EtOAc (300 mL) 中且用飽和 NaHCO₃ (100 mL) 洗滌。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析 (100-200 目矽膠) 使用 50-60% EtOAc/己烷作為溶離劑來純化，得到呈灰白色固體狀之 3-(4-溴苯基)-1-環丙基-1H-1,2,4-三唑 (250 mg，產率 5%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.67-3.59 (m, 1H), 1.22-1.12 (m, 4H)。LCMS: 264.04 [M+H]⁺。



步驟 5：4-(4-(1-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯：向 3-(4-溴苯基)-1-環丙基-1H-1,2,4-三唑 (230 mg，0.871 mmol) 及 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯 (322.9 mg，1.045 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷:水 (5:1，6 mL) 中之攪拌且脫氣之溶液中添加 K₂CO₃ (240.3 mg，1.742 mmol)。使混合物脫氣 10 min。添加 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵] 二氯鈣 (II) DCM 錯合物 (71 mg，0.087 mmol)。使混合物脫氣 10 min，之後回流 16 h。使混合物冷卻至室溫，用冷水 (10 mL) 且用乙酸乙酯 (3×40 mL) 萃取。用鹽水 (20 mL) 洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由管柱層析 (100-200 二氧化矽) 使用 60-70% EtOAc/己烷作為溶離劑來純化，得到 4-(4-(1-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯 (190 mg，產率 60%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.12 (br s, 1H), 4.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.69-3.60 (m, 3H), 2.60-2.52 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.29-1.10 (m, 4H)。LCMS: 367.3 [M+H]⁺



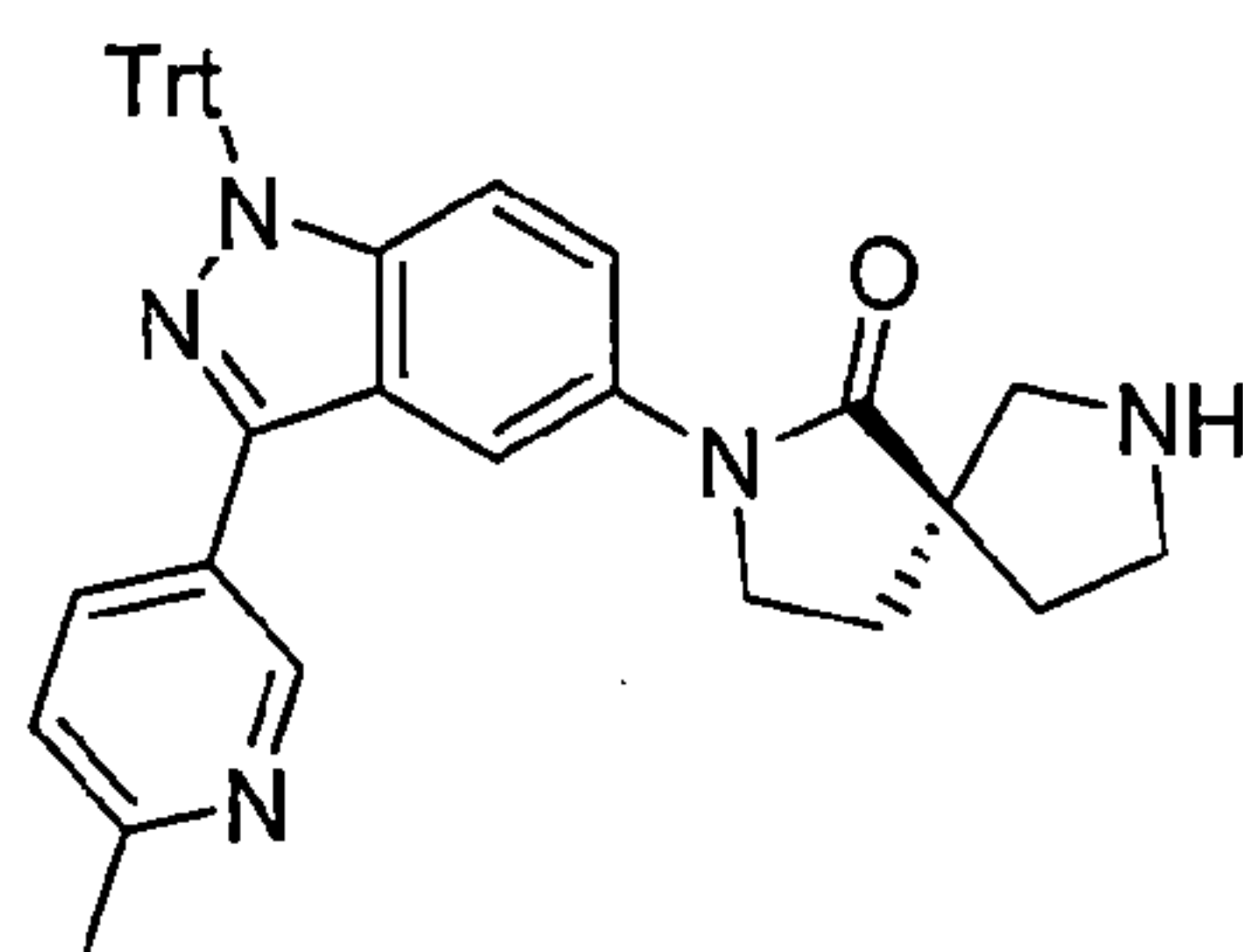
步驟6：4-(4-(1-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽：向4-(4-(1-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(220 mg, 0.601 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之攪拌之溶液中添加4M HCl之1,4-二噁烷溶液(3 mL)。在室溫下攪拌混合物1 h。使混合物濃縮且用乙醚(3 mL)濕磨，得到呈淺黃色固體狀之4-(4-(1-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽(170 mg, 產率94%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (br s, 2H), 8.67 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.28 (br s, 1H), 3.90-3.70 (m, 3H), 3.31 (br s, 2H), 2.72 (br s, 2H), 1.19-1.02 (m, 4H)。



步驟7：2-氯-1-(4-(4-(1-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮：在0℃下向4-(4-(1-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽(170 mg, 0.562 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌之溶液中依序添加三乙胺(0.55 mL, 3.934 mmol)、氯乙醯氯(190 mg, 1.686 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。用水(40 mL)稀釋混合物且用二氯甲烷(3×60 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析(矽膠，100-200目數)使用3%甲醇/DCM作為溶離劑來純化，得到2-氯-1-(4-(4-(1-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(92 mg, 產率48%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J* = 8.4, 4.5 Hz, 2H), 6.28 (br s, 1H), 4.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.25-4.13 (m, 2H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 1.18-1.0 (m, 4H)。LCMS: 343.2 [M+H]⁺。

中間物54

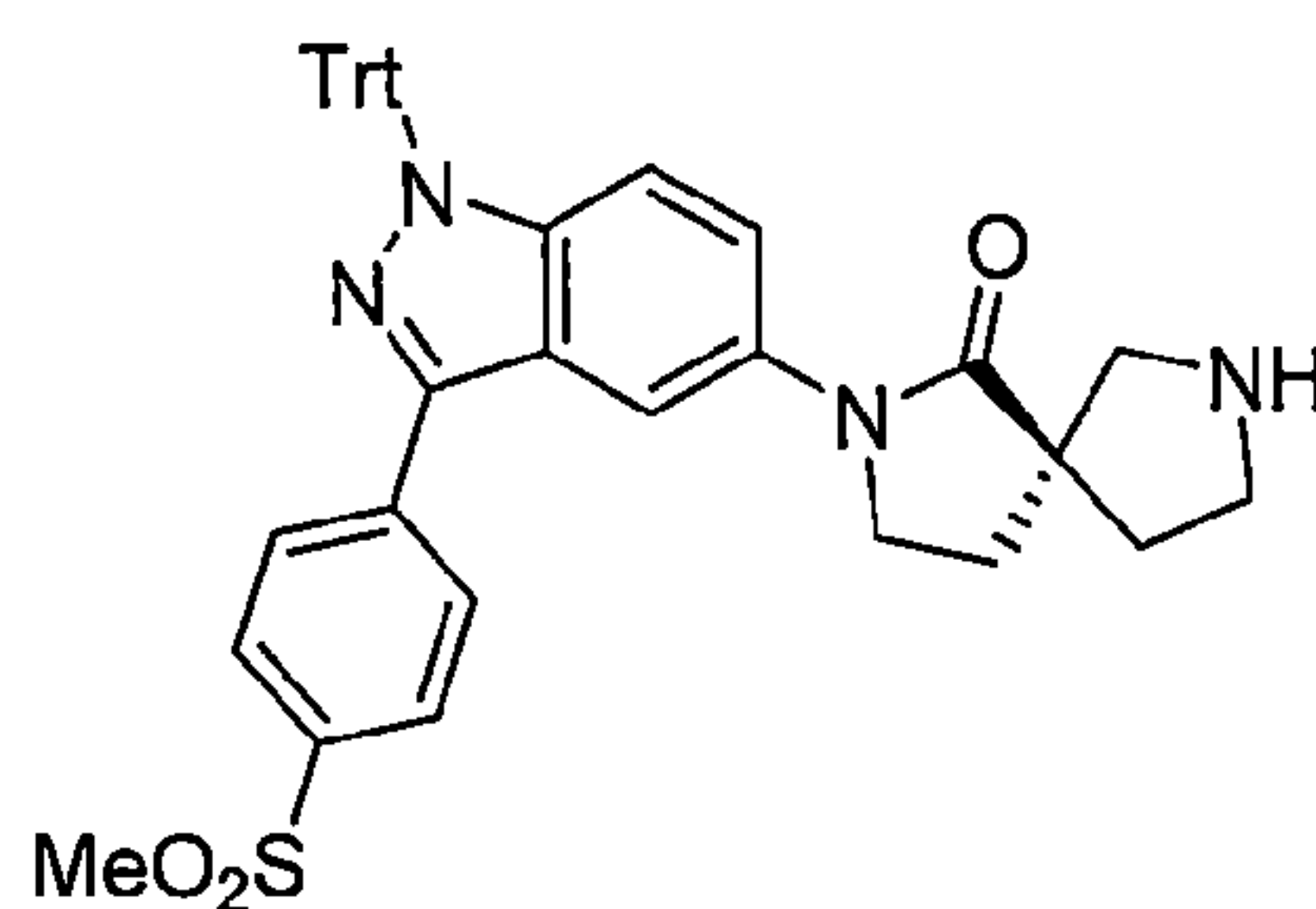
(S)-2-(3-(6-甲基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



遵循針對中間物8所述之程序在步驟1中使用(R)-7-(3-碘-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(中間物7)及(6-甲基吡啶-3-基)酰胺製備標題化合物。LCMS: 590.3 $[M+H]^+$ 。

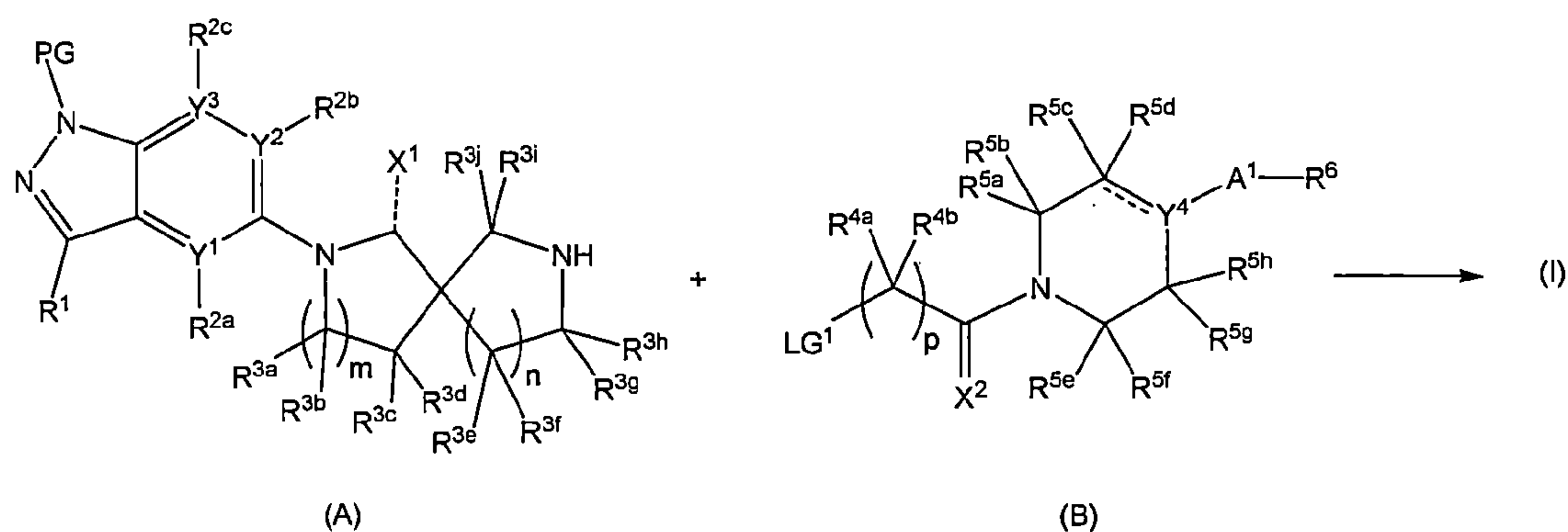
中間物55

(S)-2-(3-(4-(甲磺醯基)苯基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



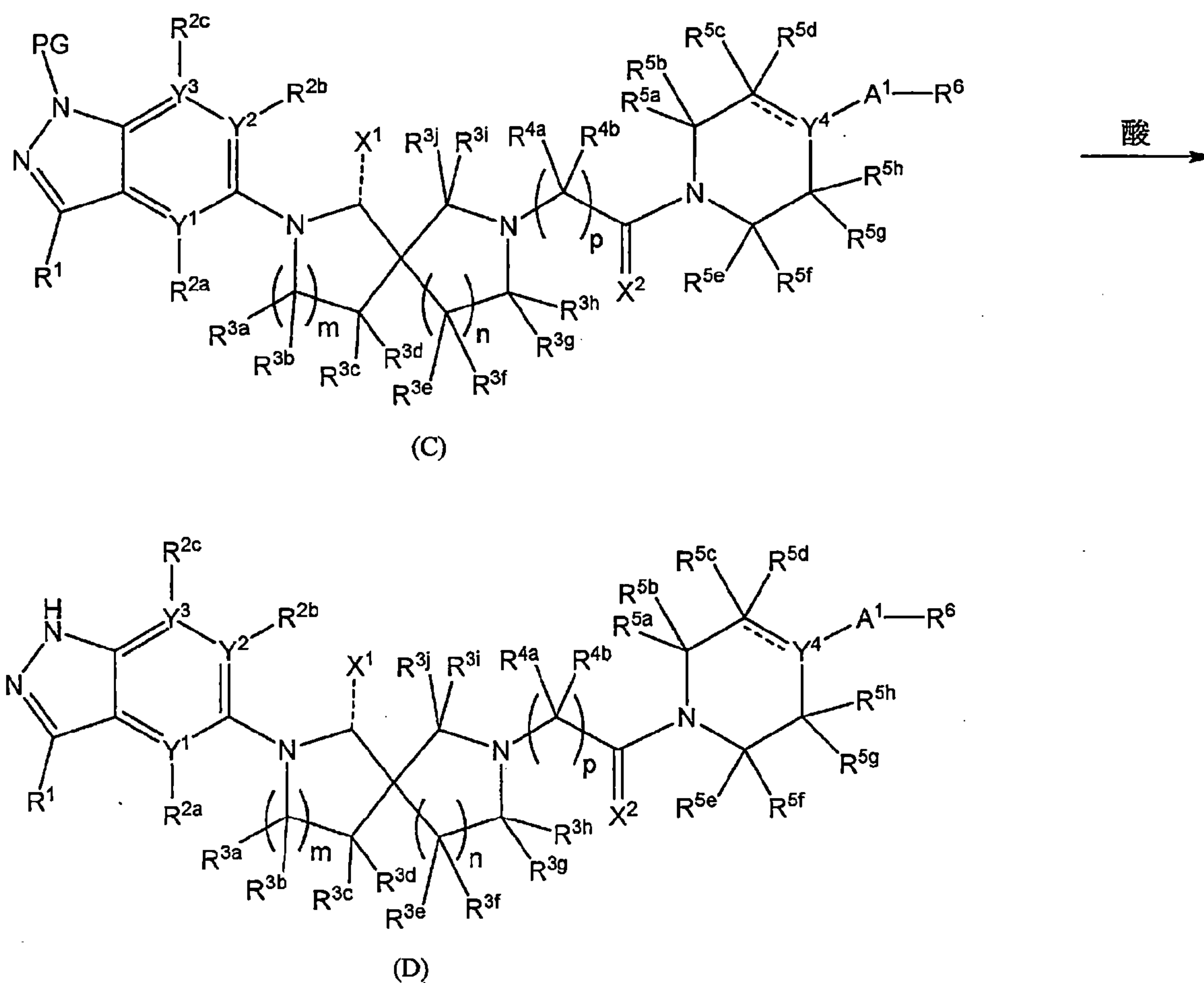
遵循針對中間物8所述之程序在步驟1中使用(R)-7-(3-碘-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(中間物7)及(4-(甲磺醯基)苯基)酰胺製備標題化合物。LCMS: 653.20 $[M+H]^+$ 。

通用程序A：二級胺烷基化



在25°C下向對應二級胺(A) (1當量)於N,N-二甲基甲醯胺中之溶液(0.1-0.5 M，根據溶解度於DMF中之二級胺之初始濃度由0.1 M變至0.5 M)中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(3-6當量，使用過量N-乙基-N-異丙基丙-2-胺或N-乙基-N-異丙基丙-2-胺替換三甲胺)，之後一次性添加對應烷基化劑(B)(1.0-1.1當量，較佳使用1當量烷基化劑以過度烷基化減到最小)。在室溫下攪拌混合物6-24 h (必要時，在50°C下加熱混合物)。如藉由LCMS所測定完成時，混合物1)經旋轉蒸發器直接濃縮，得到粗混合物，其未經進一步純化即用於下一步驟，或2)經矽膠管柱用甲醇於二氯甲烷中溶離來純化或經RP-C18管柱用乙腈於存在0.1%甲酸之水中之溶液溶離來純化，得到所需式(I)化合物。

通用程序B：使吡啶脫除保護基



在25°C下攪拌經保護吡啶(三苯甲基或THP)(C) (1當量)於二氯甲烷:三氟乙酸:水(3:1:0.5，0.05或0.5 M，條件根據起始物質之溶解度變

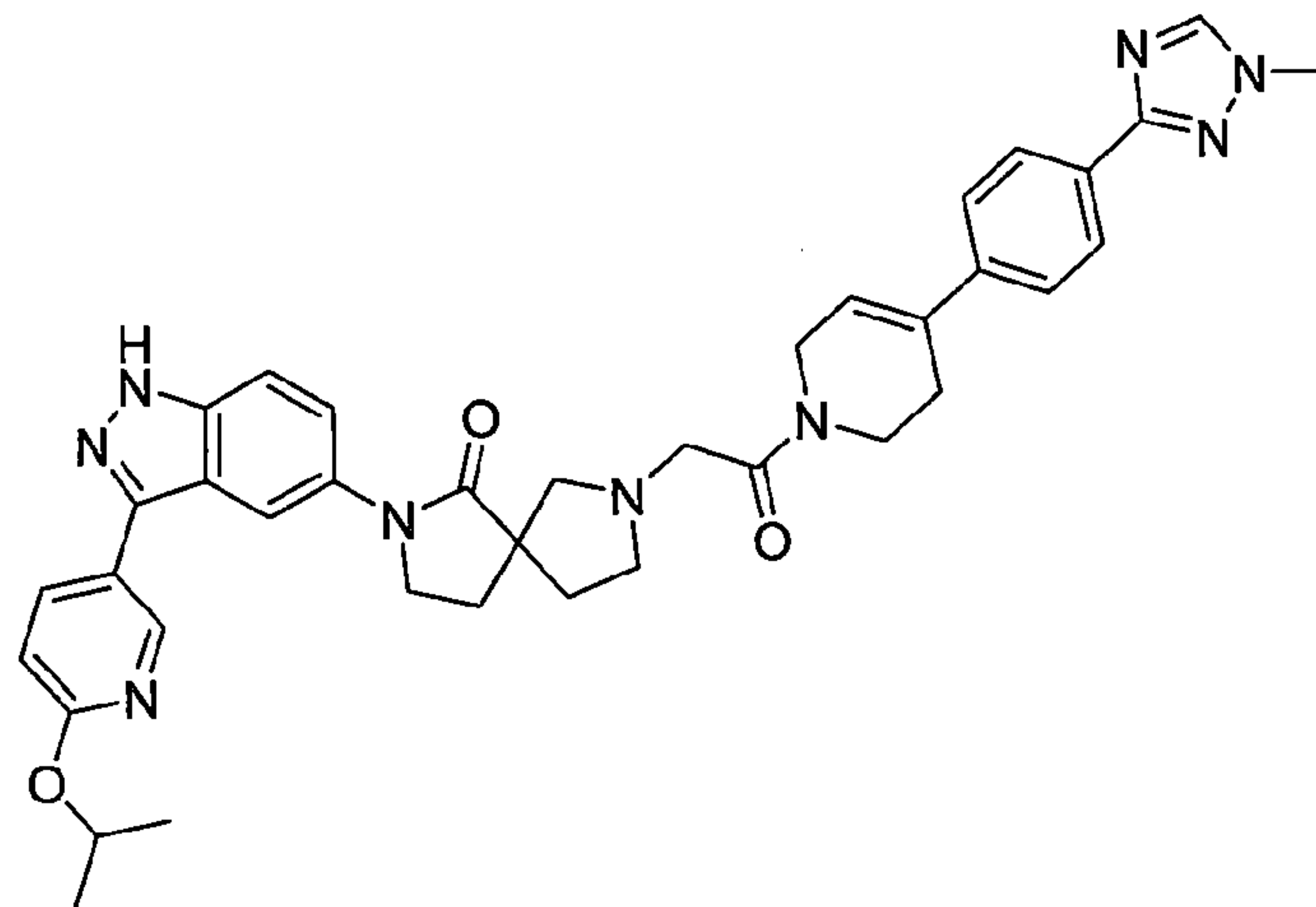
化且在一些製劑中使用二氯甲烷/三氟乙酸之混合物)中之溶液隔夜。如藉由LCMS所測定完成時，用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物，且用二氯甲烷萃取(或用乙酸乙酯或乙酸乙酯/四氫呋喃混合物萃取)。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物(D)。粗產物(D)接著1)經矽膠管柱用0-100% (0-10% 7M氨之甲醇溶液):二氯甲烷溶離來純化或2)經RP-C18管柱用0-100%乙腈:存在0.1%甲酸之水溶離來純化，得到純化合物(D)(當粗物質經RP-C18 HPLC管柱(或C-18濾筒)純化時，化合物使用飽和碳酸氫鈉水溶液獲得自由基且用二氯甲烷、乙酸乙酯或乙酸乙酯:THF混合物萃取)。

通用程序C：製備鹽酸鹽

將化合物(D)使溶解於適合溶劑(0.1-0.5 M，二氯甲烷、甲醇或異丙基醇，且在一些情況下在添加鹽酸之前添加約10%甲醇)中且冷卻至0°C。經由注射器添加鹽酸(1-3當量，2.0 M乙醚溶液)。在0°C下攪拌沈澱5-10 min。在0°C下使用旋轉蒸發器移除過量溶劑及鹽酸。將產物乾燥，得到對應鹽酸鹽(鹽酸鹽之當量藉由¹H NMR分析確定)。

實例1

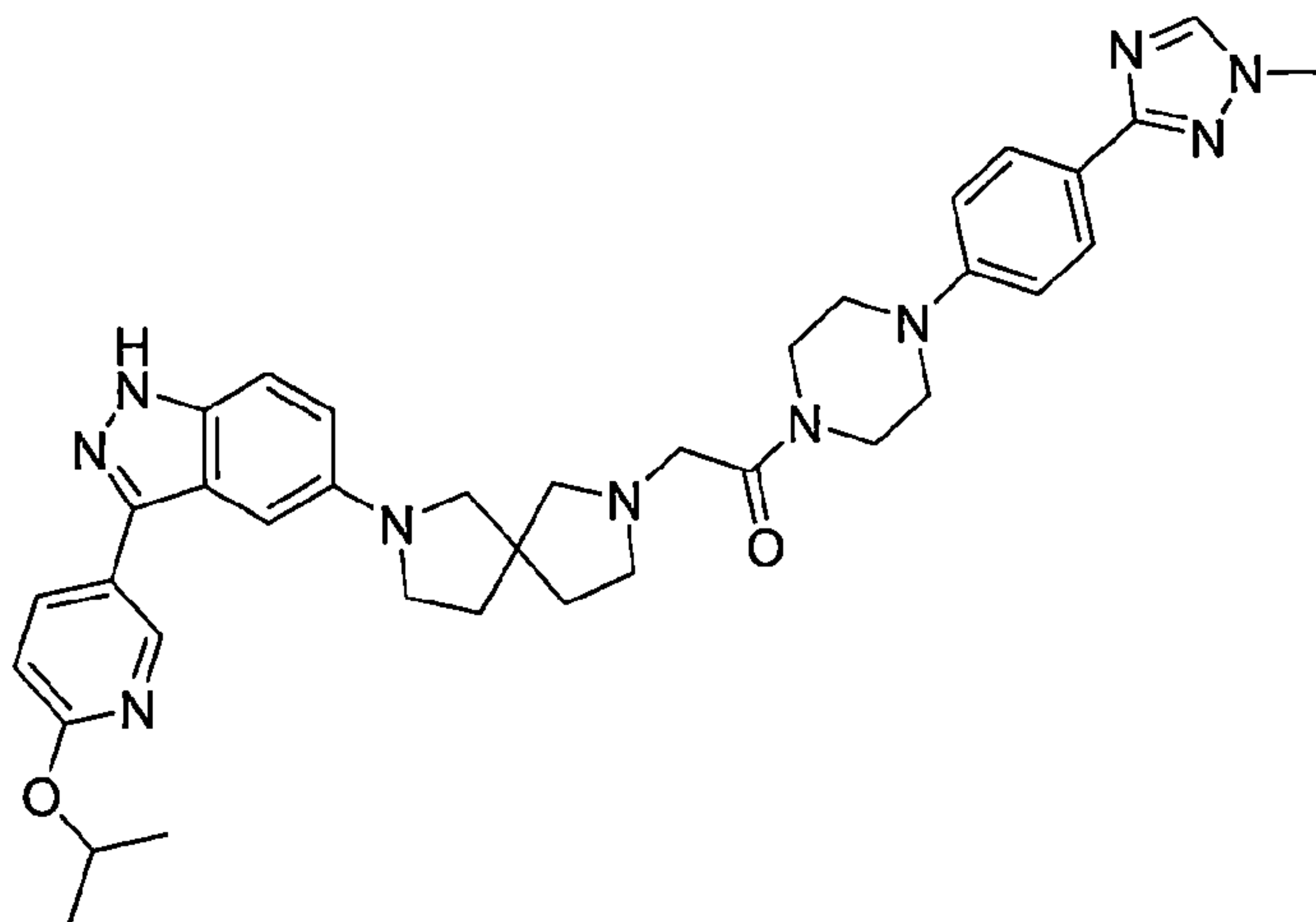
2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A及C使用2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物4)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80°C; 鹽酸鹽) δ 13.09 (s, 1H), 10.17 (s, 0.5H), 8.74 (dd, *J* = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.74 (dd, *J* = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.90 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.35 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.74-3.68 (m, 3H), 3.32-3.21 (m, 3H), 2.64-2.57 (m, 3H), 2.33-2.22 (m, 3H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H)。LCMS: 672.3 [M+H]⁺。

實例2

2-(7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

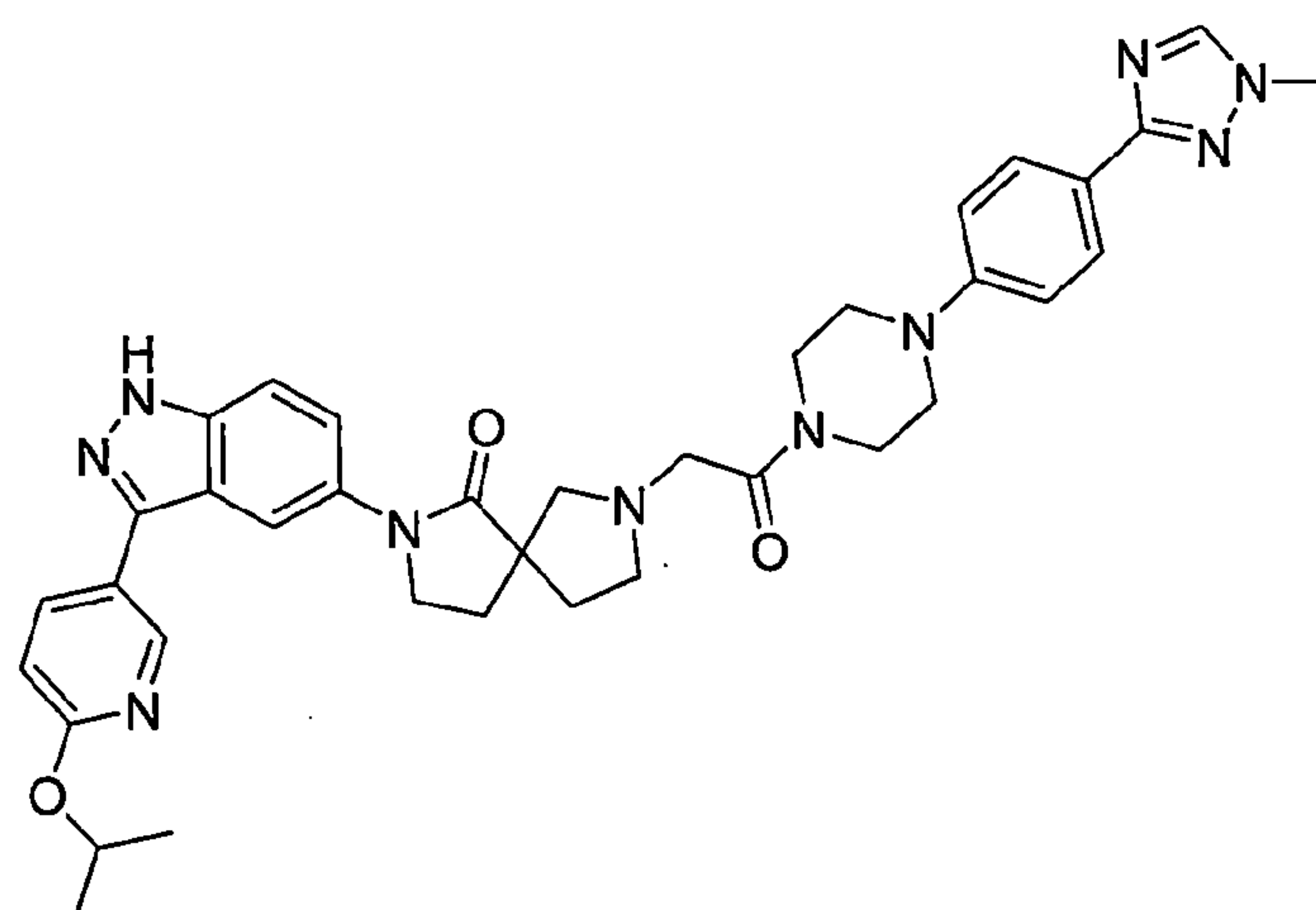


標題化合物遵循通用程序A使用2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷(中間物3)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(中間物32)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.83 (s, 1 H), 8.70 (d, *J* = 2.32 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.19 (dd, *J* = 8.56, 2.45 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J* = 8.80 Hz, 2

H), 7.40 (d, $J = 8.93$ Hz, 1 H), 7.01 (d, $J = 8.93$ Hz, 2 H), 6.86 (d, $J = 9.00$ Hz, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 5.26-5.35 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.72 (br s, 2 H), 3.59 (br s, 2 H), 3.31-3.36 (m, 5 H), 3.12-3.28 (m, 5 H), 2.64-2.74 (m, 2 H), 2.53-2.64 (m, 2 H), 1.90-2.06 (m, 2 H), 1.76-1.89 (m, 2 H), 1.32 (d, $J = 6.11$ Hz, 6 H)。LCMS: 661.40 $[M+H]^+$ 。

實例3

2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



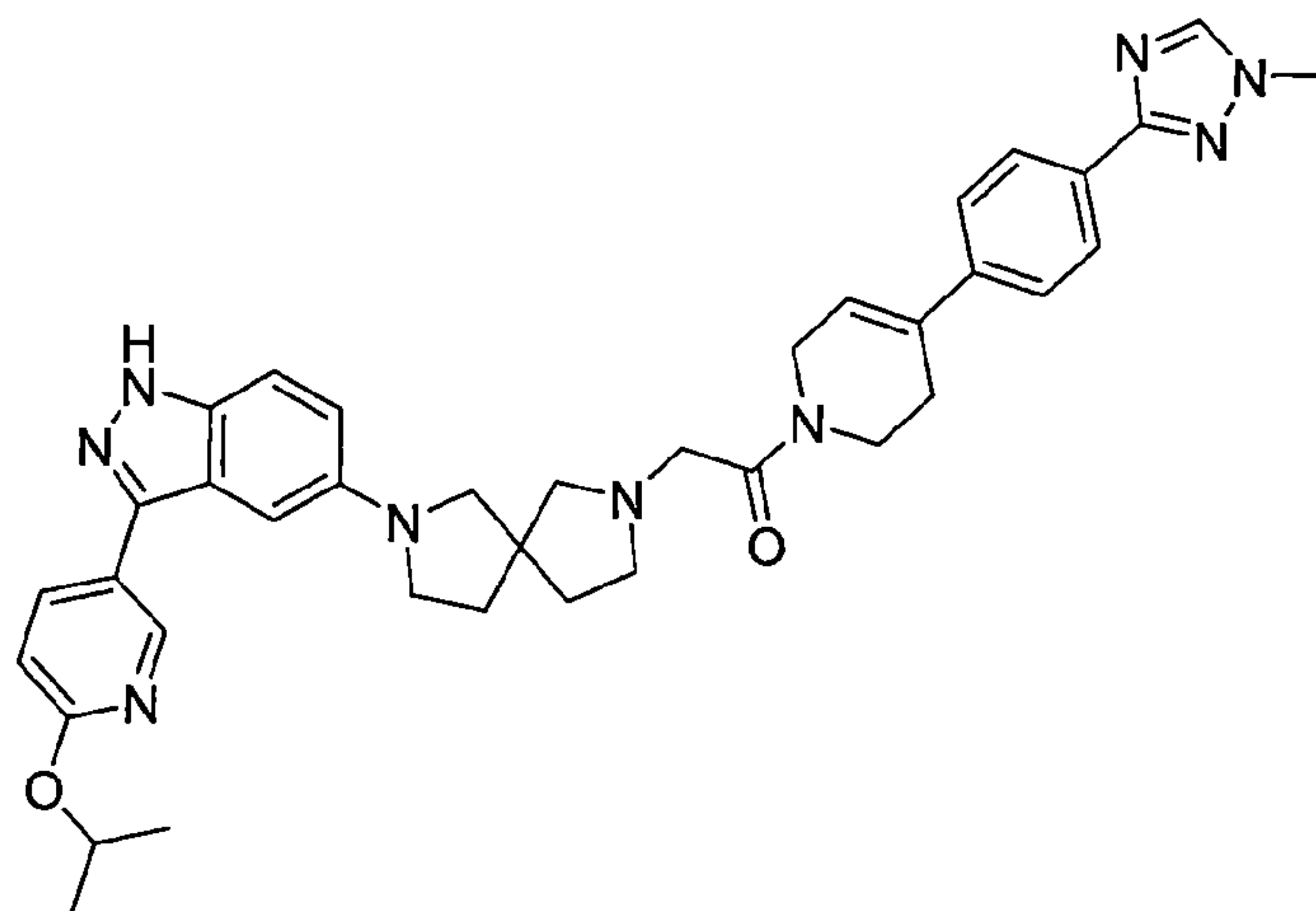
標題化合物遵循通用程序A及C使用2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物4)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(中間物32)來製備。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C; 鹽酸鹽) δ 13.04 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.74 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.39-5.30 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 4H), 3.69 (br s, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.27 (br s, 4H), 3.10-3.09 (2H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.28-2.11 (m, 2H), 1.85-1.79 (m,

1H), 1.36 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H) 。 LCMS: 675.3 $[M+H]^+$ 。

實例4

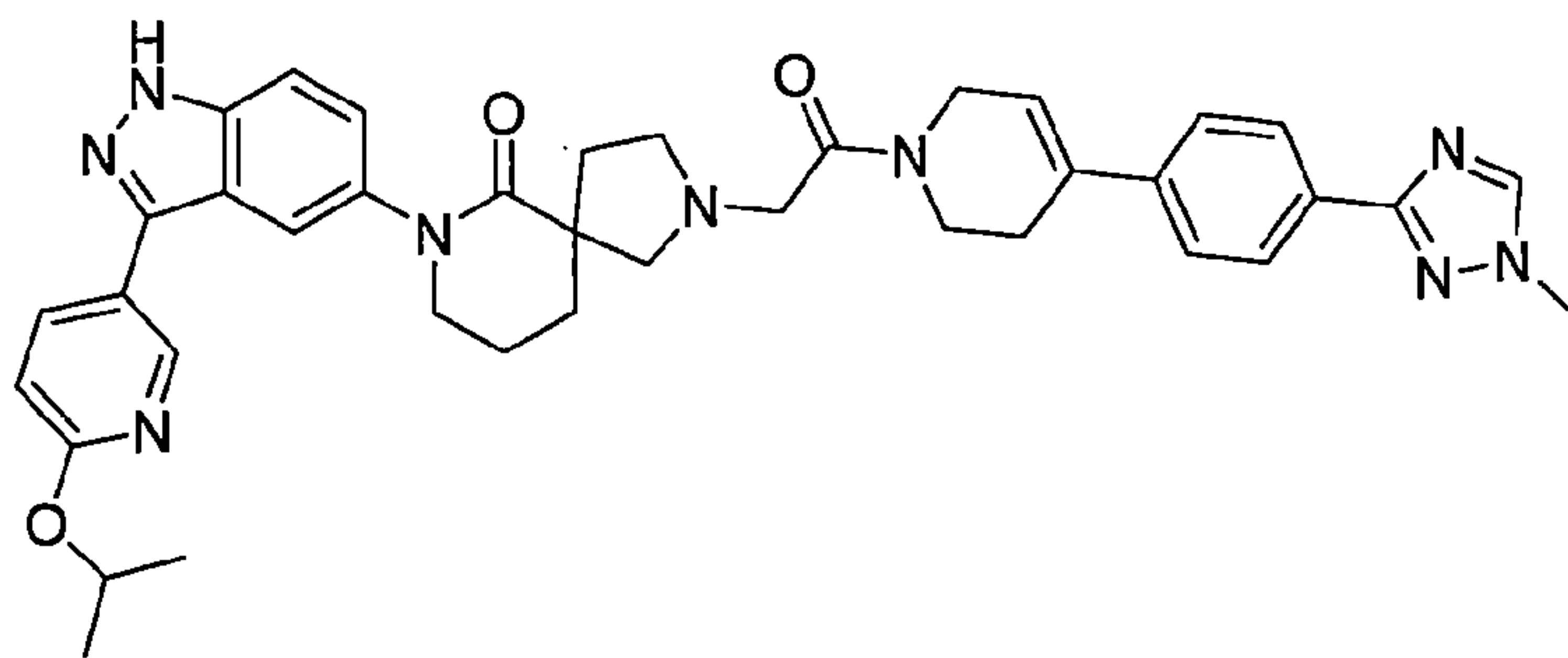
2-(7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮



標題化合物遵循通用程序A使用2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷(中間物3) and 2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ 12.63 (s, 1 H), 8.70 (d, $J = 2.20$ Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.19 (dd, $J = 8.68, 2.32$ Hz, 1 H), 7.94-7.99 (m, 2 H), 7.52 (d, $J = 8.31$ Hz, 2 H), 7.41 (d, $J = 8.93$ Hz, 1 H), 6.81-6.93 (m, 3 H), 6.26 (br s, 1 H), 5.33 (quin, $J = 6.17$ Hz, 1 H), 4.09-4.36 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.76 (br s, 2 H), 3.26-3.43 (m, 6 H), 2.59-2.81 (m, 6 H), 1.94-2.09 (m, 2 H), 1.79-1.94 (m, 2 H), 1.34 (d, $J = 6.12$ Hz, 6 H) 。 LCMS: 658.40 $[M+H]^+$ 。

實例5

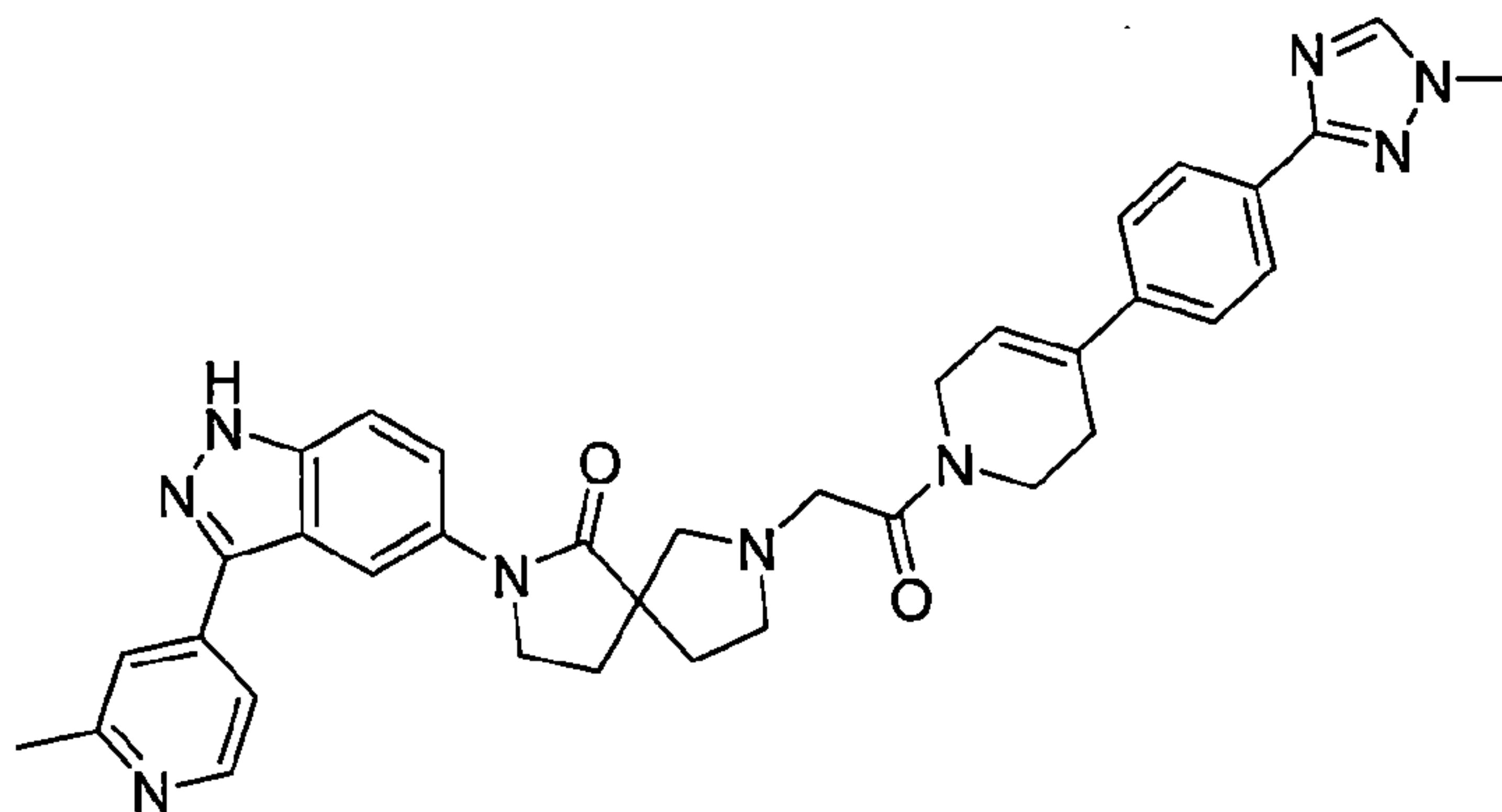
7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-6-酮



標題化合物遵循通用程序A使用7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-6-酮(中間物12)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.3 (br, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.68-3.66 (m, 6H), 3.10-3.09 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.58 (m, 3H), 2.11-2.00 (m, 8H), 1.38 (d, 6H)。LCMS: 686.30 [M+H]⁺。

實例6

7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

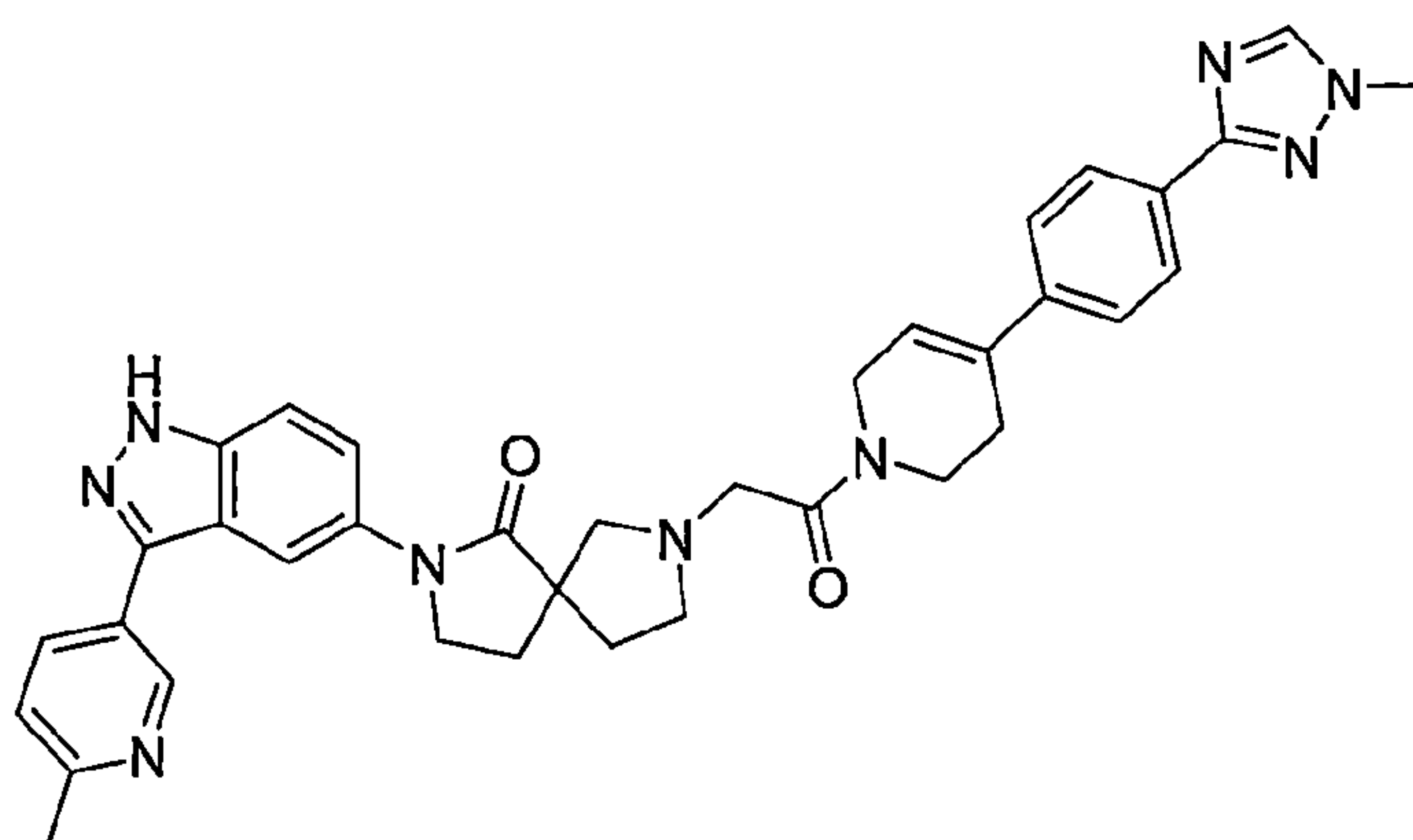


標題化合物遵循通用程序A及B使用2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物23)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.10 (br, 1H),

8.62 (d, 1H), 8.15-8.04 (m, 4H), 7.75-7.68 (m, 3H), 7.52-7.45 (m, 3H), 6.19 (d, 1H), 4.30-4.27 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.89-3.82 (m, 4H), 3.55-3.54 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.60 (s, br, 1H), 2.40-2.38 (m, 2H), 2.30 (br, 1H), 1.95-1.93 (m, 2H) 。 LCMS: 628.30 [M+H]⁺ 。

實例7

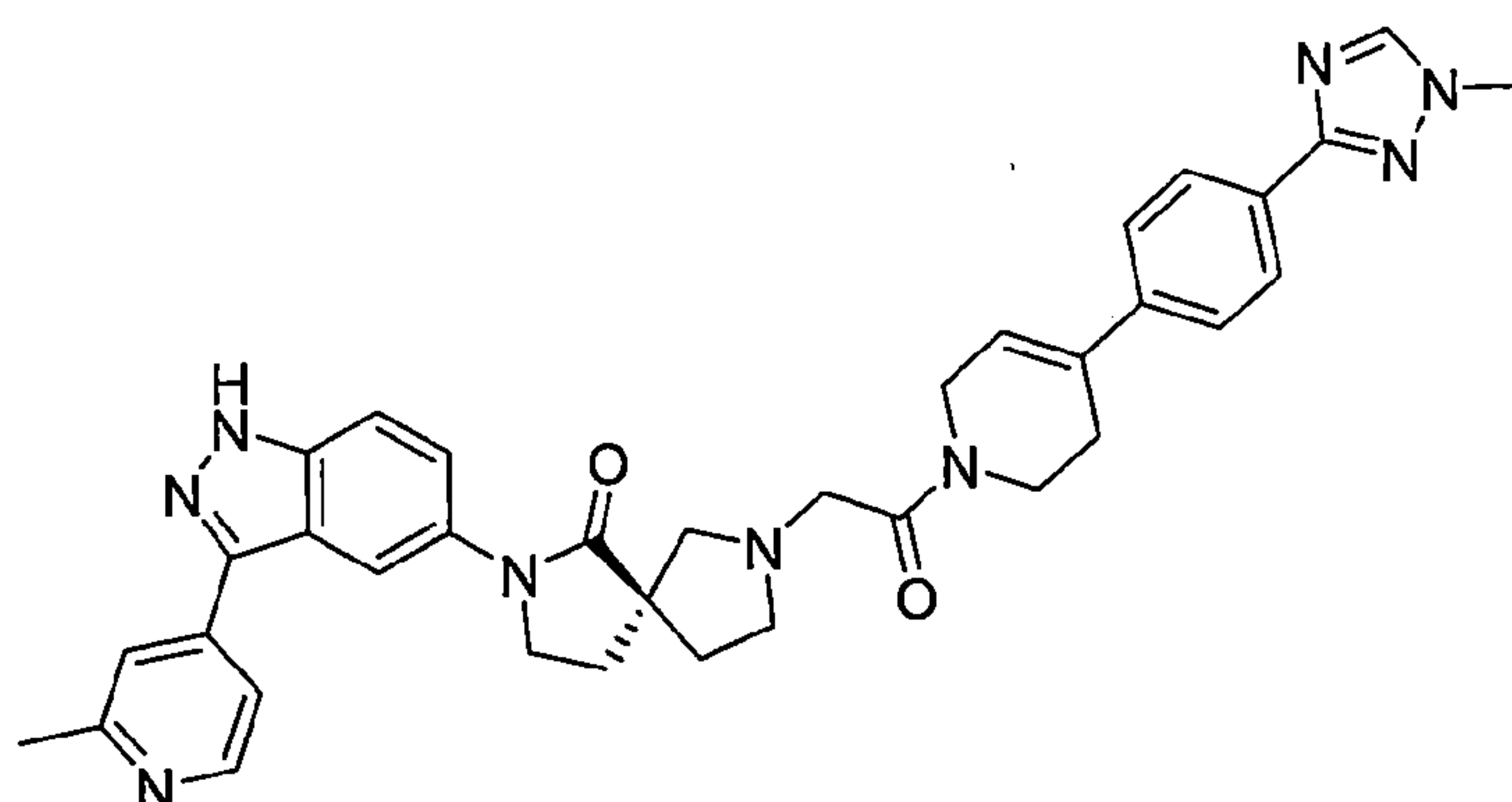
7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A及B使用2-(3-(6-甲基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物24)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。 LCMS: 628.30 [M+H]⁺ 。

實例8

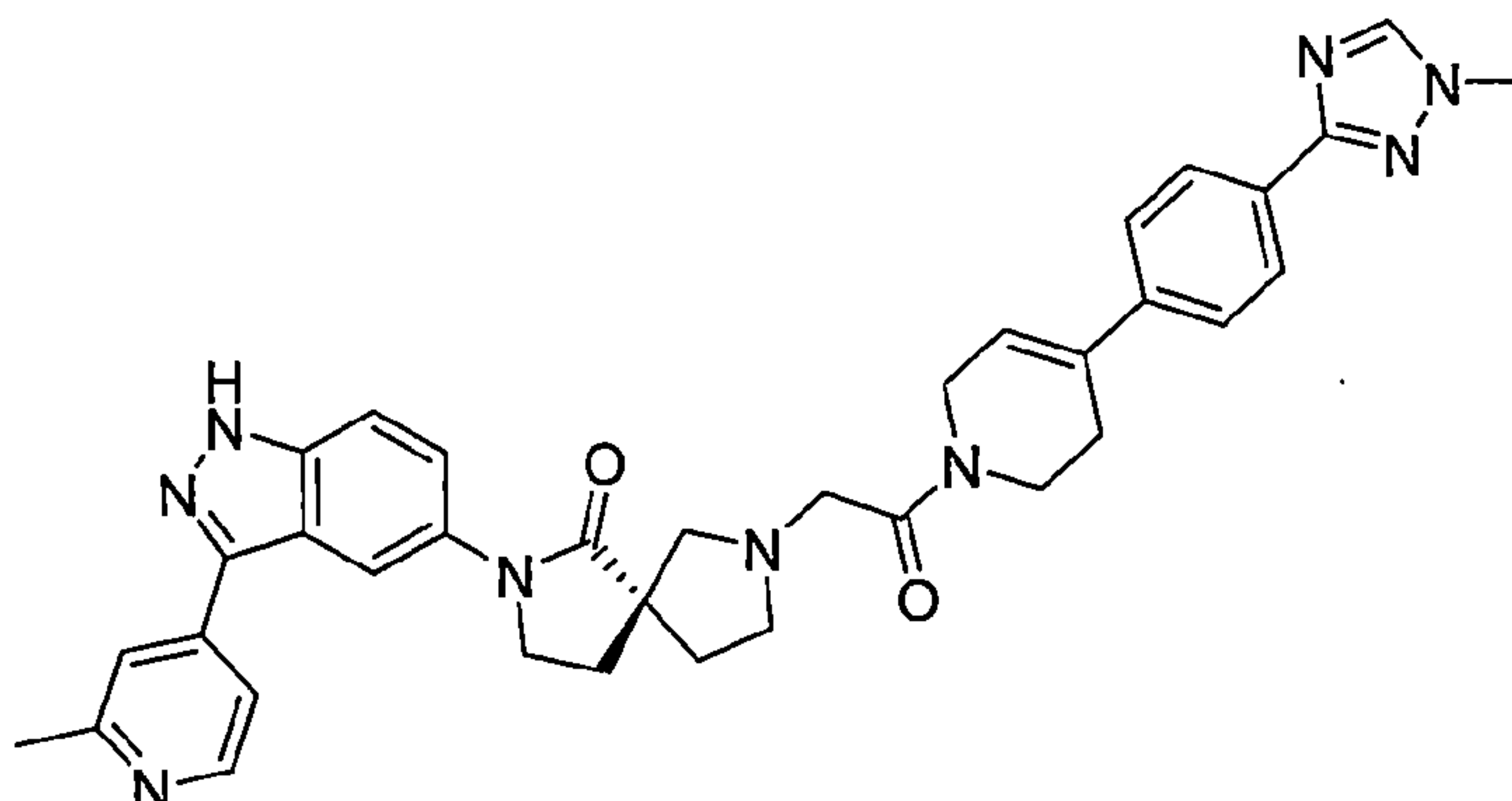
(S)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A及B使用(*S*)-2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物21)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.10 (br, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.15-8.04 (m, 4H), 7.75-7.68 (m, 3H), 7.52-7.45 (m, 3H), 6.19 (d, 1H), 4.30-4.27 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.89-3.82 (m, 4H), 3.55-3.54 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.60 (s, br, 1H), 2.40-2.38 (m, 2H), 2.30 (br, 1H), 1.95-1.93 (m, 2H)。LCMS: 628.30 [M+H]⁺。

實例9

(*R*)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

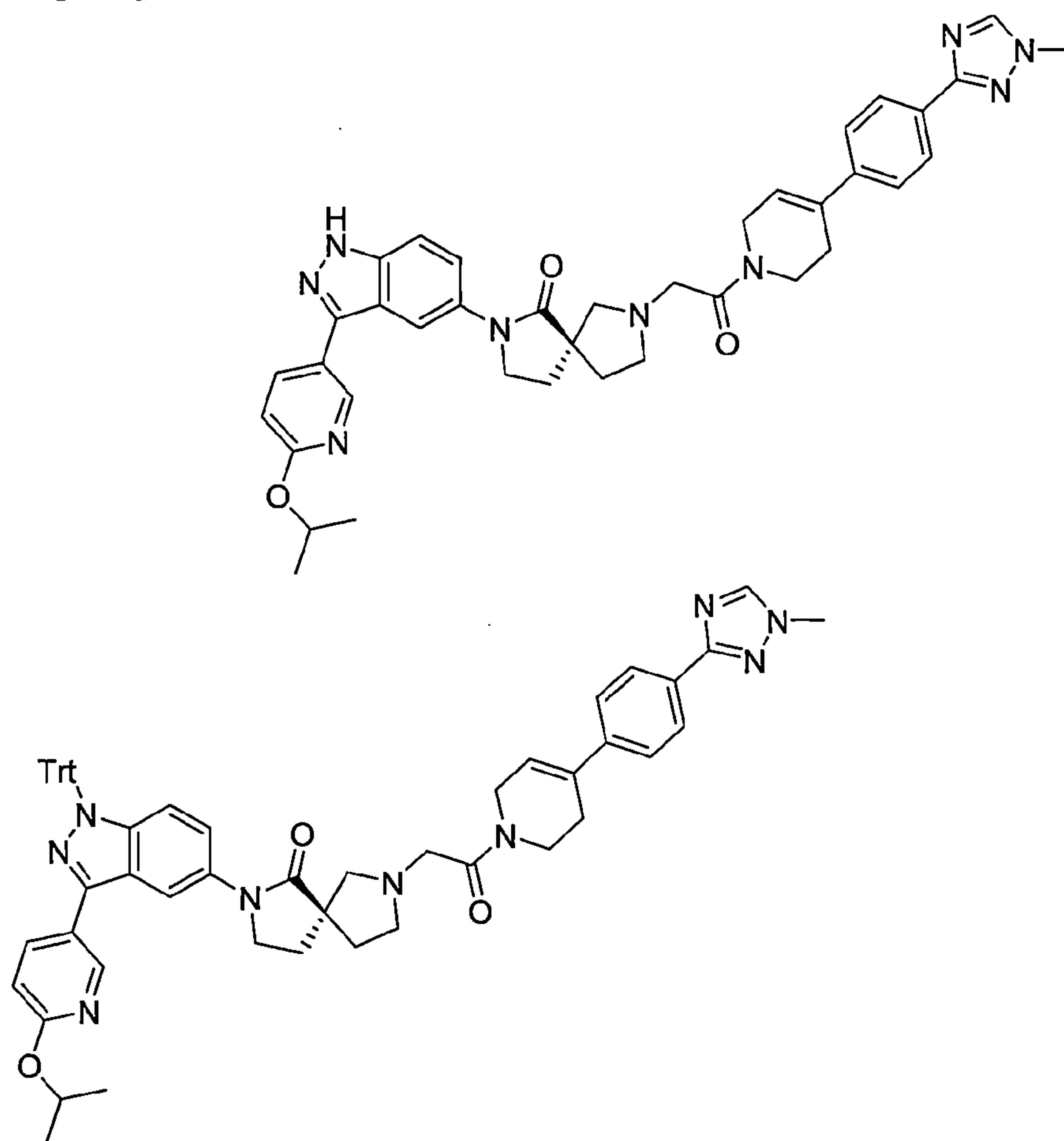


標題化合物遵循通用程序A及B使用(*R*)-2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物22)及2-氯

-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。LCMS: 628.30 $[M+H]^+$ 。

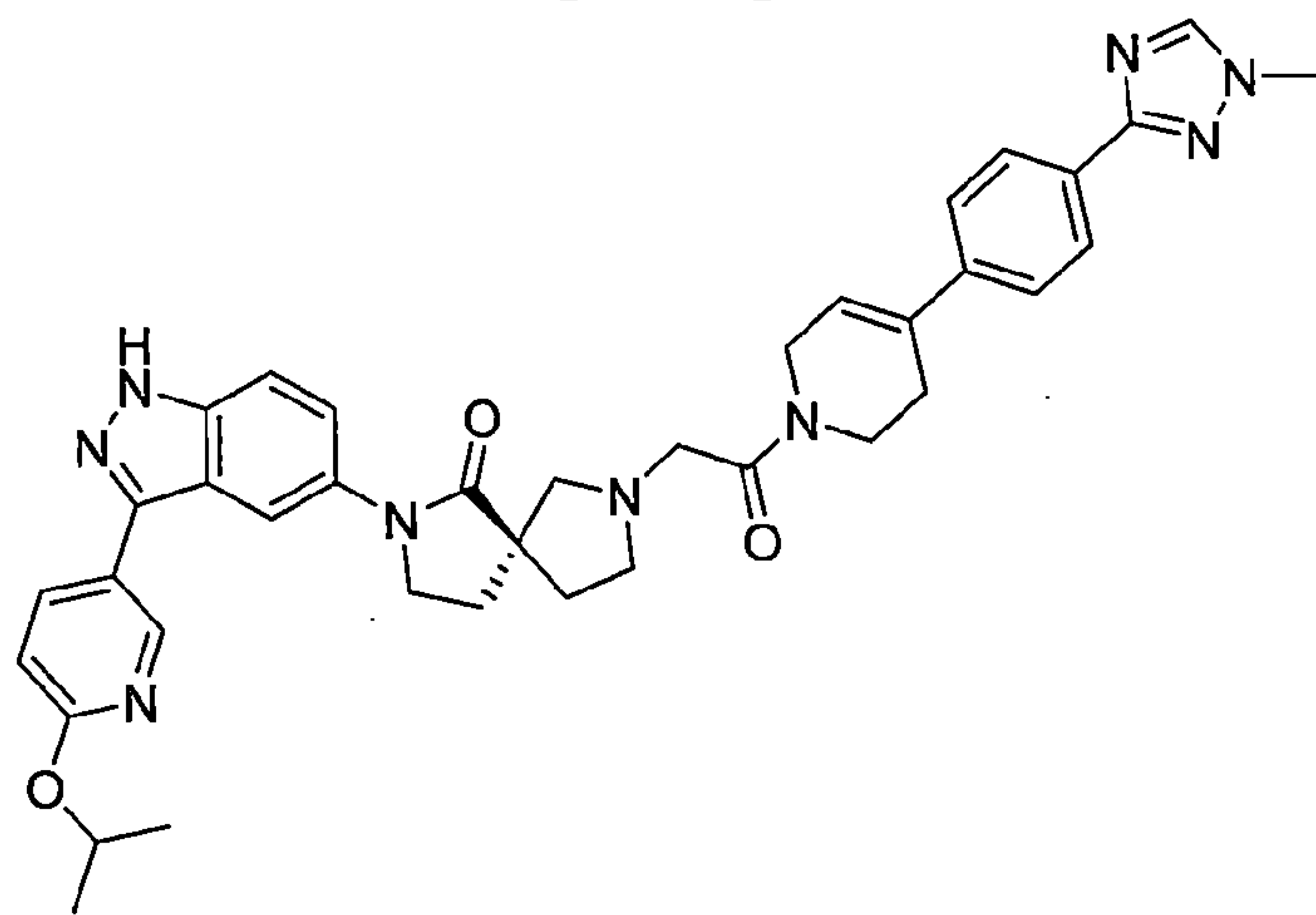
實例10

(*S*)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



步驟1：(*S*)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮：在室溫下向(*S*)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物5) (5 g, 7.898 mmol)於DMF中之攪拌之溶液中依序添加DIPEA (8.16 mL, 47.393 mmol)、2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(中間物31) (2.49 g, 7.898

mmol)。在室溫下攪拌混合物16 h。反應完成後，用冷水(250 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3×250 mL)萃取。合併有機層，用水(500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由combi管柱層析純化，得到呈灰白色固體狀之(5 g, 5.47 mmol, 產率70%) (S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 9H), 7.22-7.20 (m, 6H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.31-4.02 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.84-3.65 (m, 4H), 3.45-3.33 (m, 2H), 2.95-2.73 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 4H), 2.18-1.99 (m, 3H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。LCMS: 914.52 [M+H]⁺。

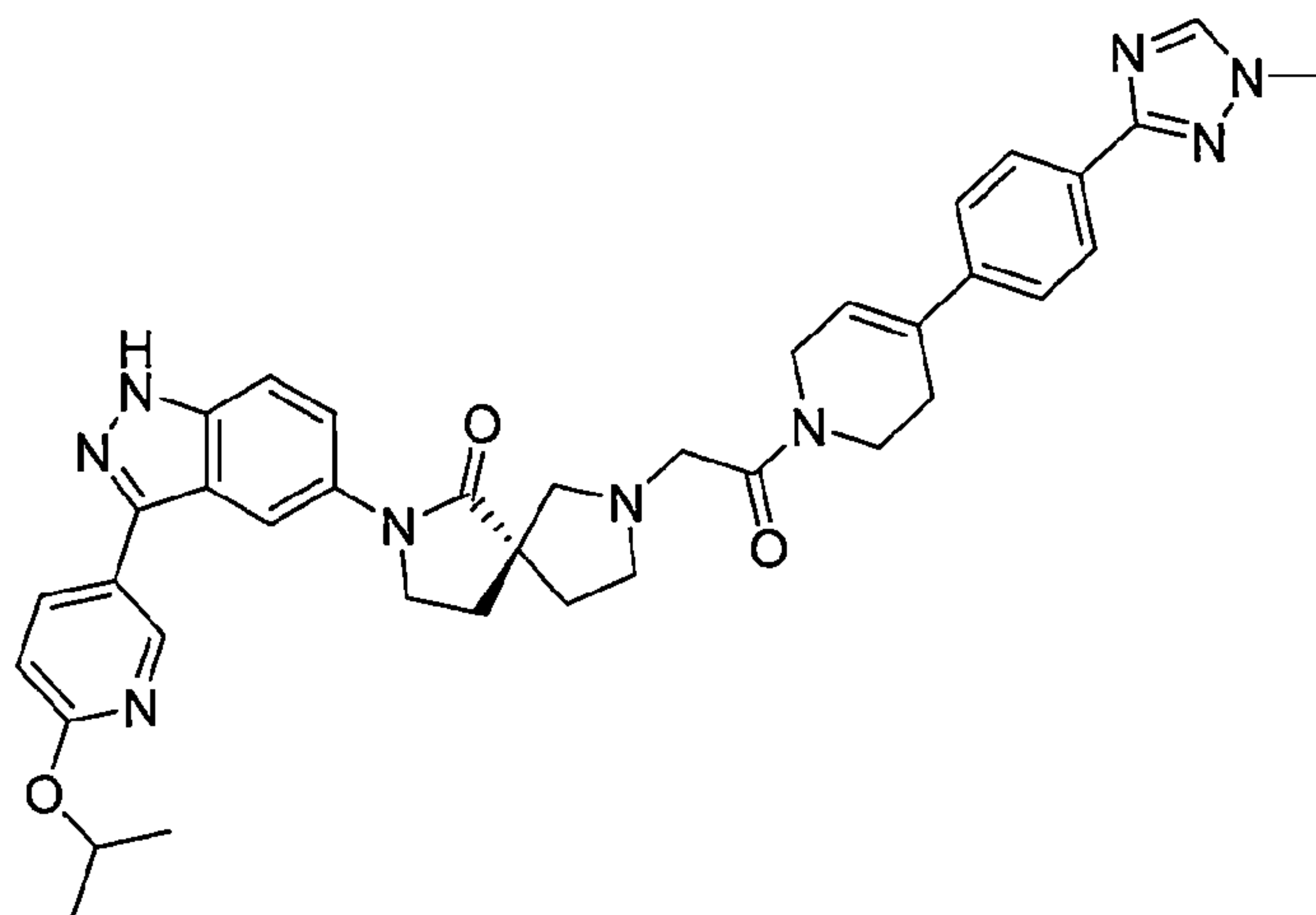


步驟2：(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮：在0°C下向(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]

壬-1-酮(5 g, 5.47 mmol)於DCM (170 mL)中之攪拌之溶液中添加TFA (100 mL)。在5 min之後使混合物緩慢升溫至室溫，且接著在室溫下攪拌3 h。用碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物且用乙酸乙酯(2×250 mL)萃取。合併有機層，用水(500 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由combi管柱層析純化，得到呈灰白色固體狀之(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(2.64 g, 3.9 mmol, 產率73%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.40-5.28 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.95-3.82 (m, 5H), 3.81-3.66 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 4H), 2.22-2.08 (m, 3H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。LCMS: 672.47 [M+H]⁺。

實例11

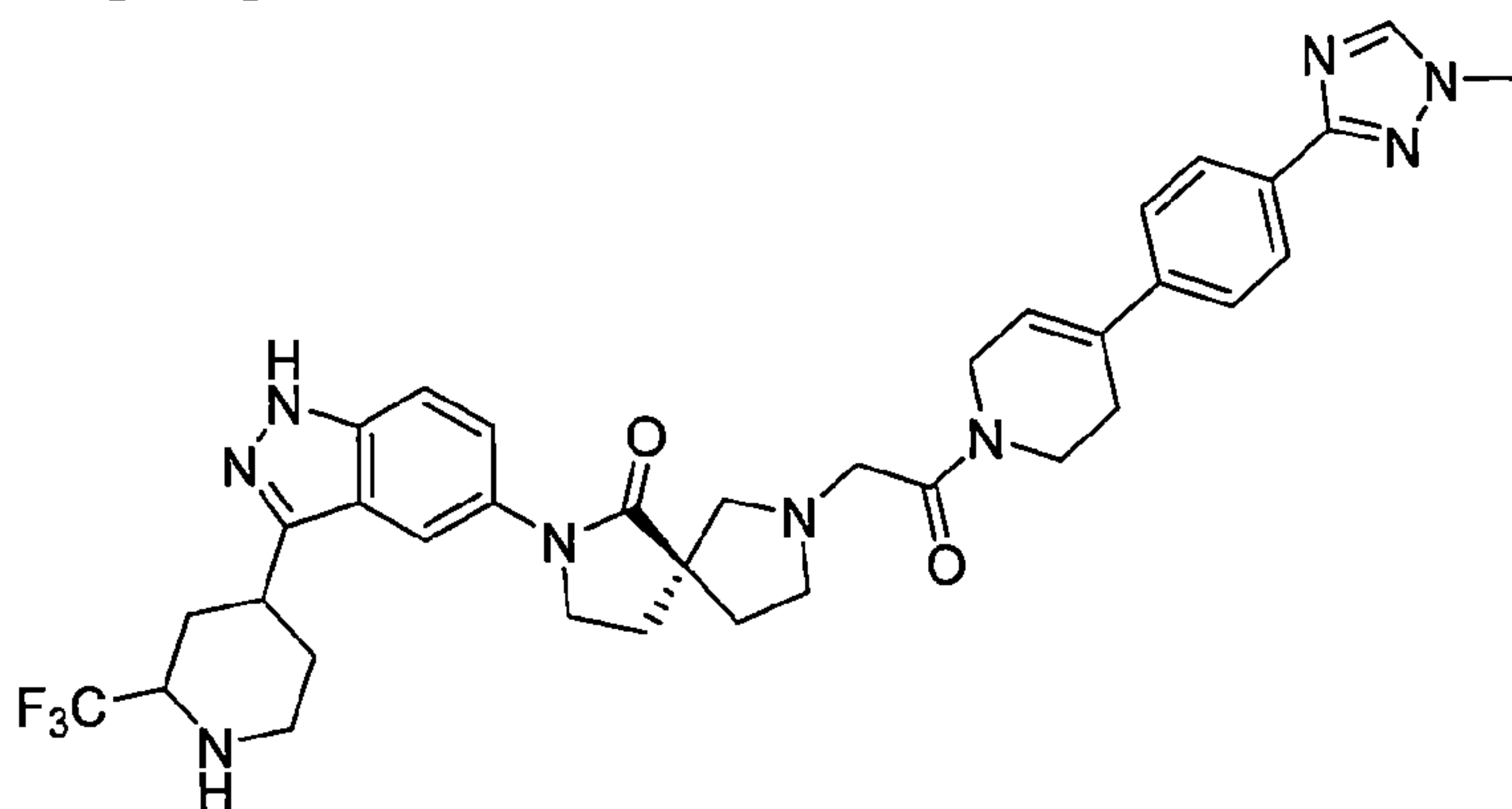
(R)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A及B使用(R)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物5)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.4-10.3 (br, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.15-8.02 (m, 5H), 7.79 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 3H), 6.84 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.27 (br, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.90-3.87 (m, 5H), 3.66 (m, 3H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.42 (d, 6H)。LCMS: 672.30 [M+H]⁺。

實例12

(5S)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(2-(三氟甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

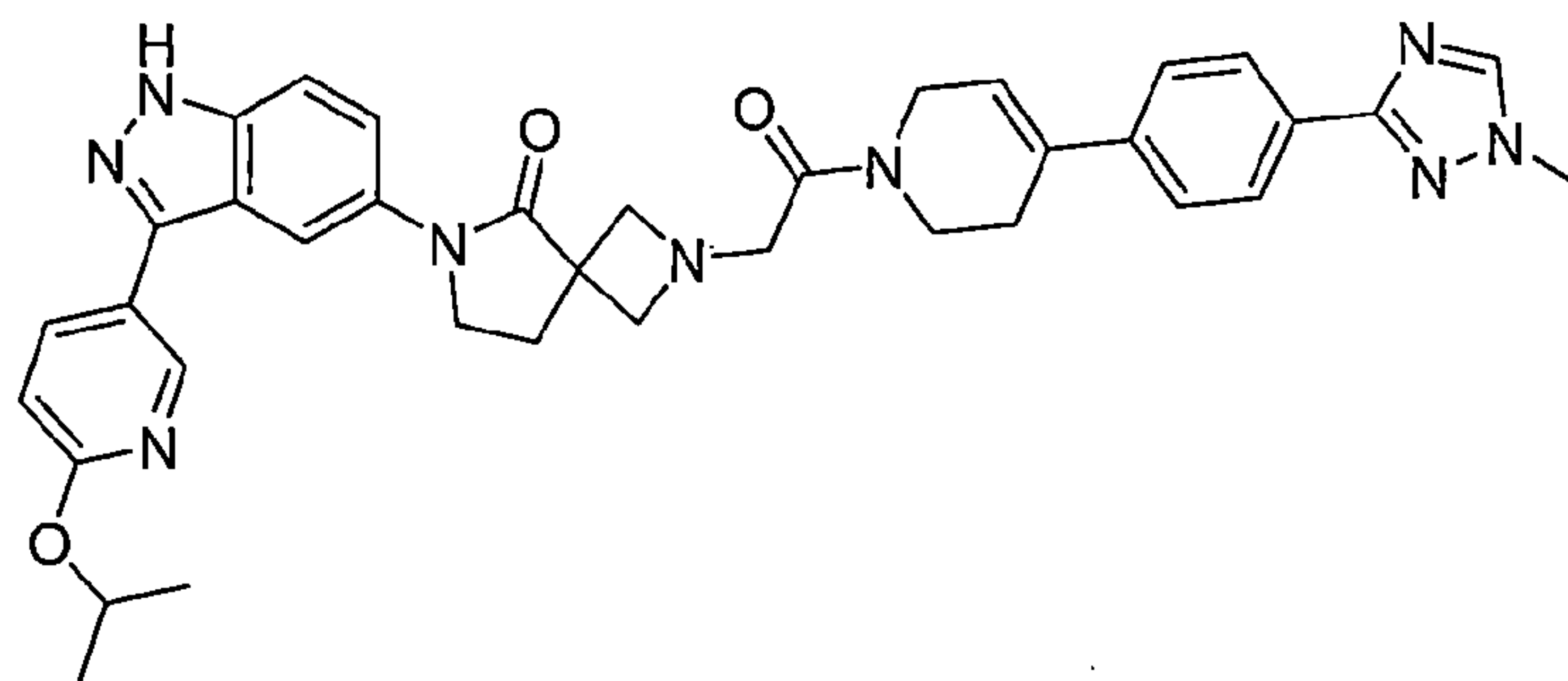


標題化合物遵循通用程序A使用(5S)-2-(3-(2-(三氟甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物10)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。LCMS: 688.30 [M+H]⁺。

實例13

6-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,6-二

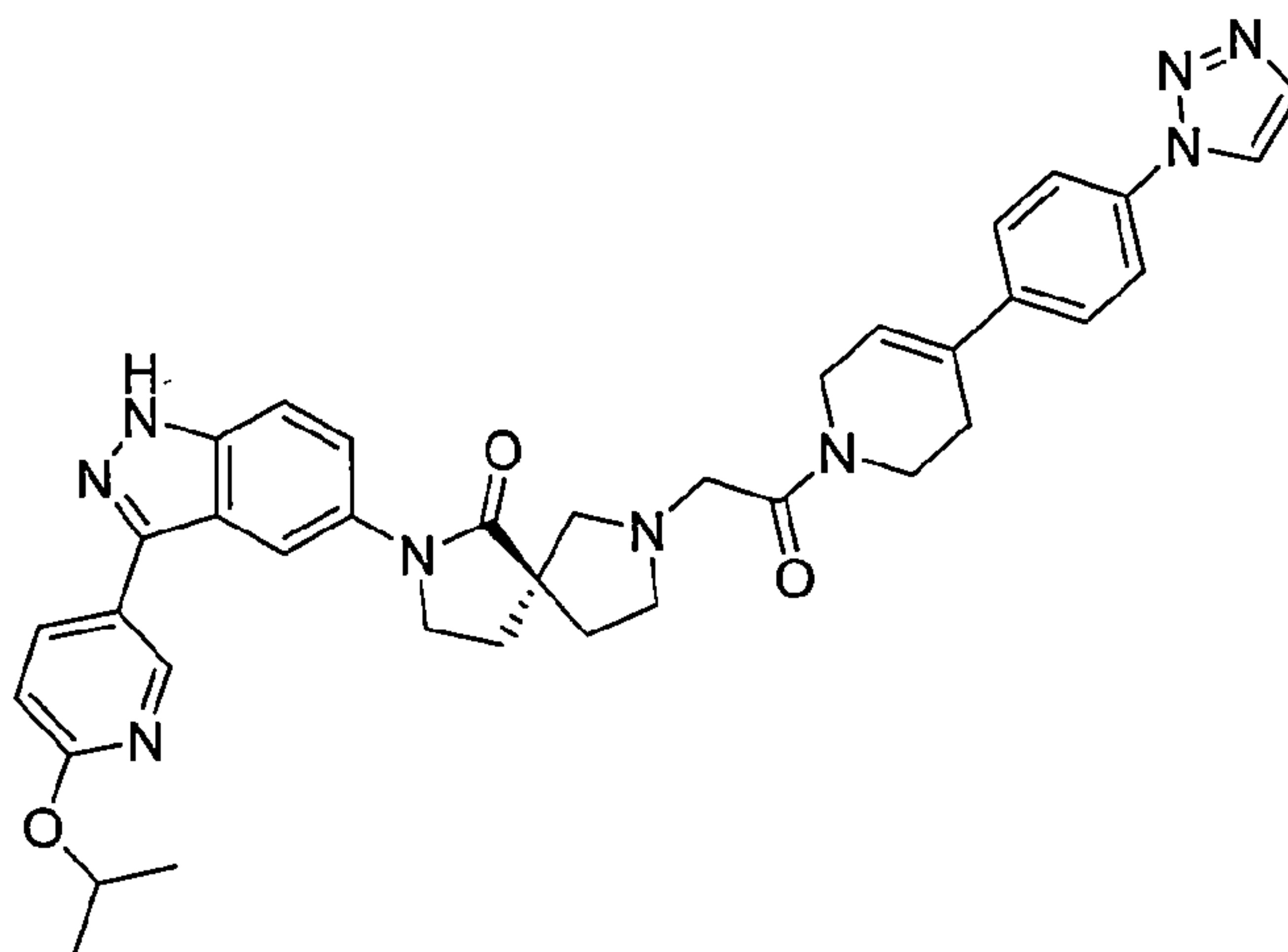
氮雜螺[3.4]辛-5-酮



標題化合物遵循通用程序A使用6-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-5-酮(中間物13)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.30 (br, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.23-8.21 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.35-6.32 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.92-3.888 (m, 2H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 3H), 3.36-3.32 (m, 4H), 2.61 (s, 2H), 1.35 (d, 6H)。LCMS: 658.30 [M+H]⁺。

實例14

(S)-7-(2-(4-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

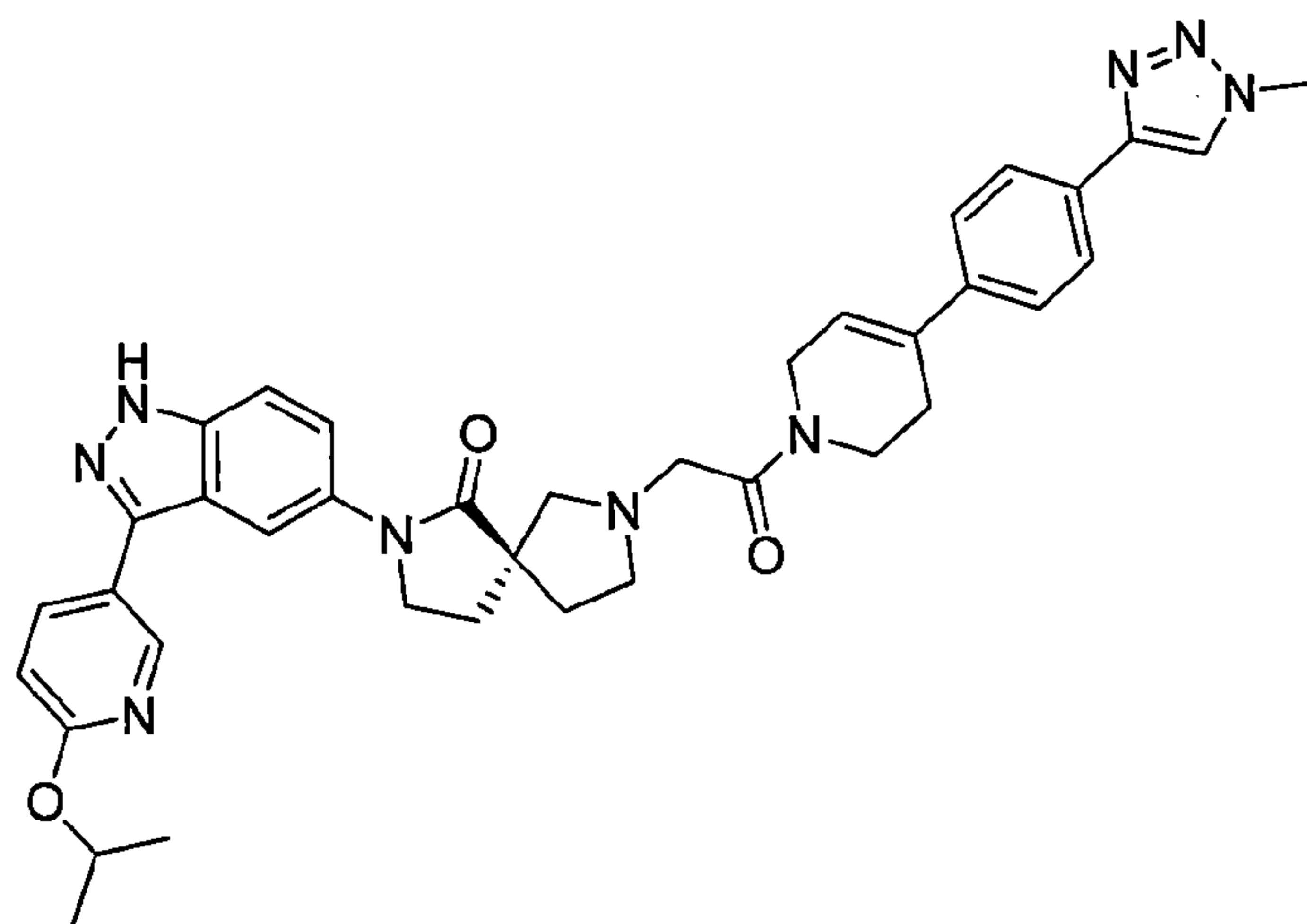


標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶

-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物5)及1-(4-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-氯乙酮(中間物37)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆-鹽酸鹽) δ 13.30-13.2 (br, 1H), 10.60 (br, 0.6H), 10.30 (br, 0.4 H), 8.87 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.95-7.91 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 6.35 (br, 1H), 5.34-5.31 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.22 (br, 2H), 4.10 (br, 2H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.80-3.78 (m, 2H), 3.77 (br, 1H), 3.40-3.37 (m, 2H), 2.51 (br, 1H), 2.50 (br, 1H), 2.40-2.210 (m, 4H), 1.34 (d, 6H)。LCMS: 658.30 [M+H]⁺。

實例15

(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

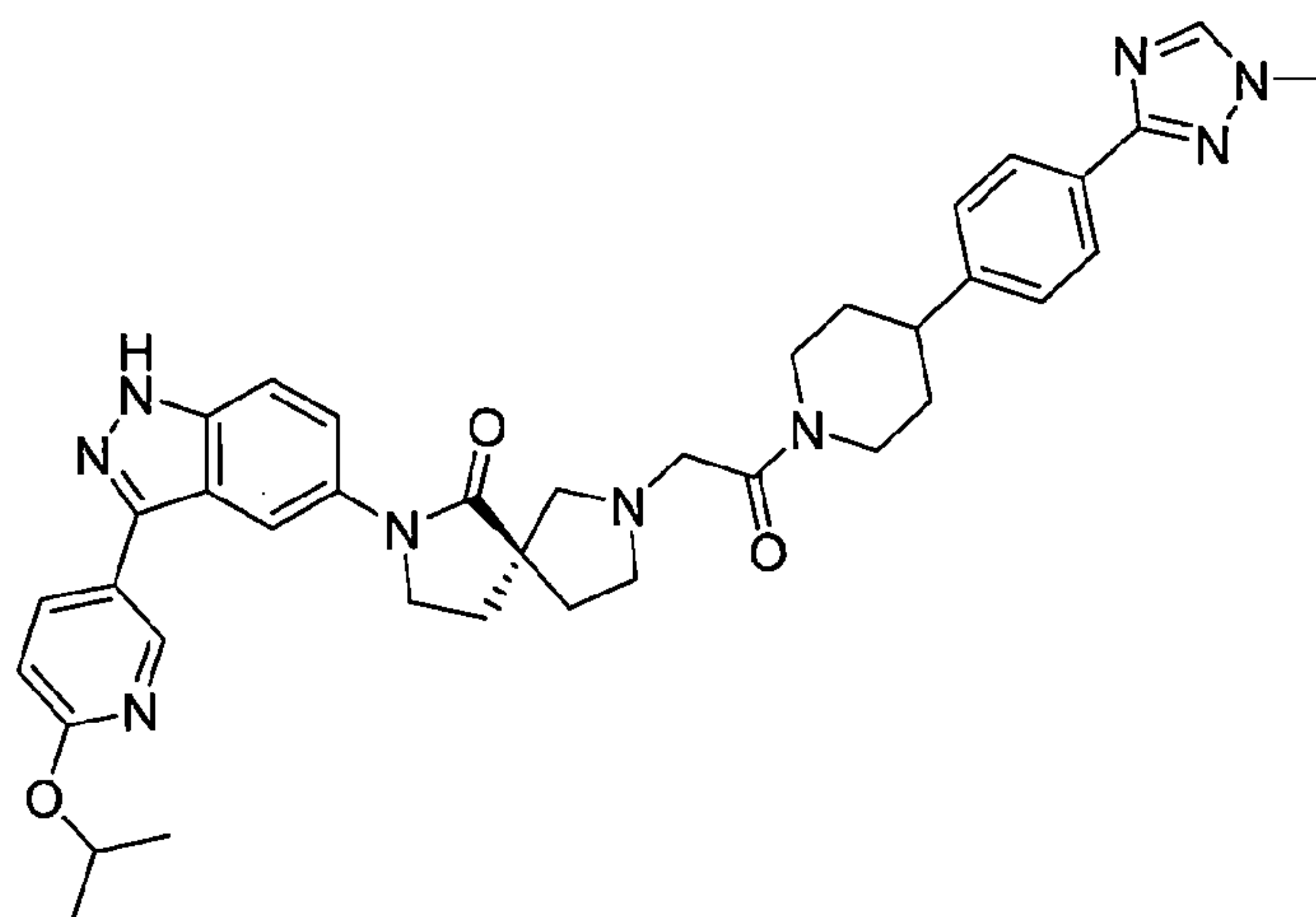


標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物5)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(中間物38)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆-鹽酸鹽) δ 13.30 (br, 1H), 10.60 (br, 0.6H), 10.40 (br, 0.4 H), 8.75 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.24-8.20 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 3H), 7.65-7.54 (m, 3H), 6.92 (dd,

1H), 6.29 (s, 1H), 5.34-5.31 (m, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.09-3.90 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.61-3.60 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.50-2.20 (m, 4H), 1.35 (dd, 6H); LCMS: 672.30 $[M+H]^+$ 。

實例16

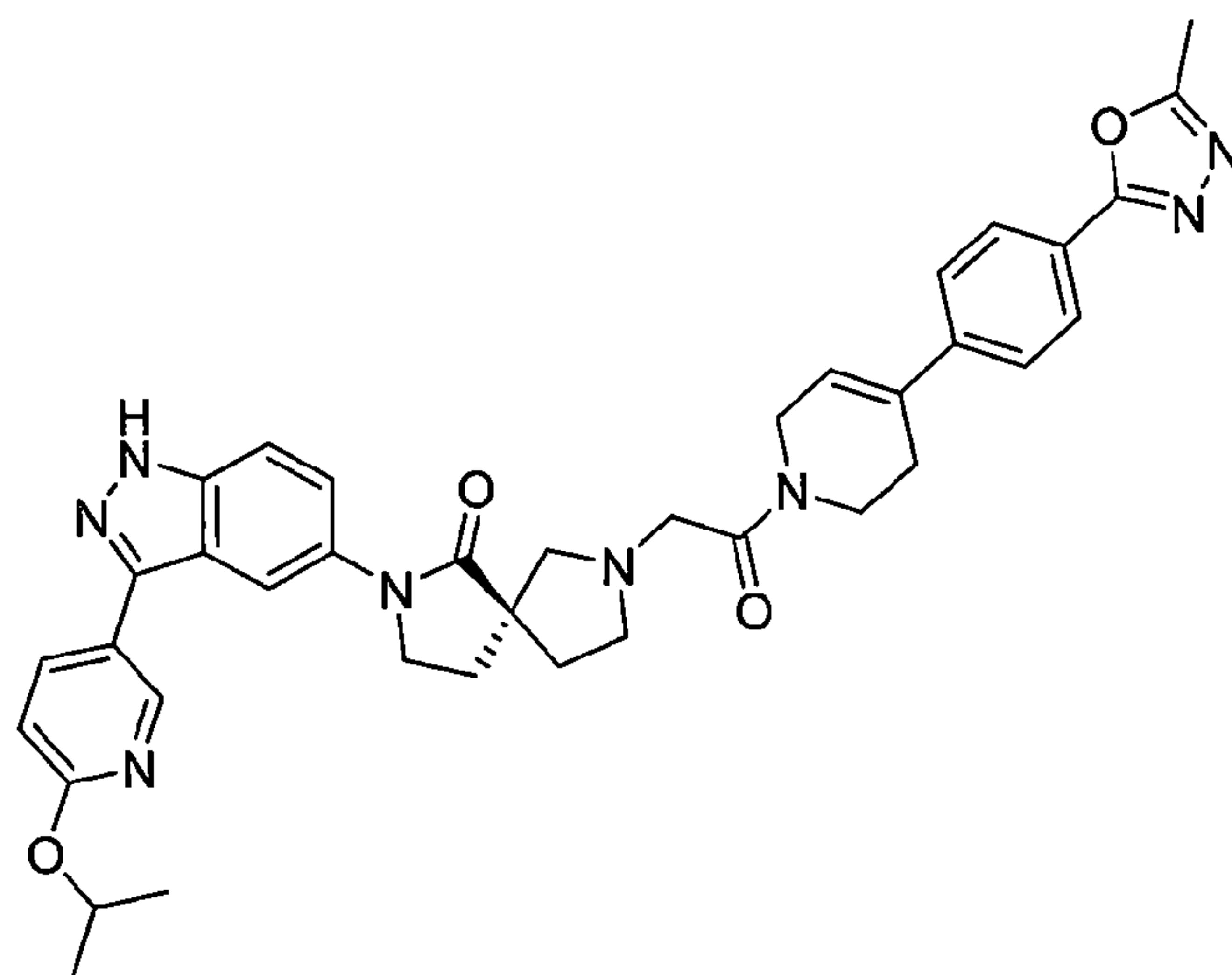
(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物5)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶-1-基)乙酮(中間物33)來製備。LCMS: 674.40 $[M+H]^+$ 。

實例17

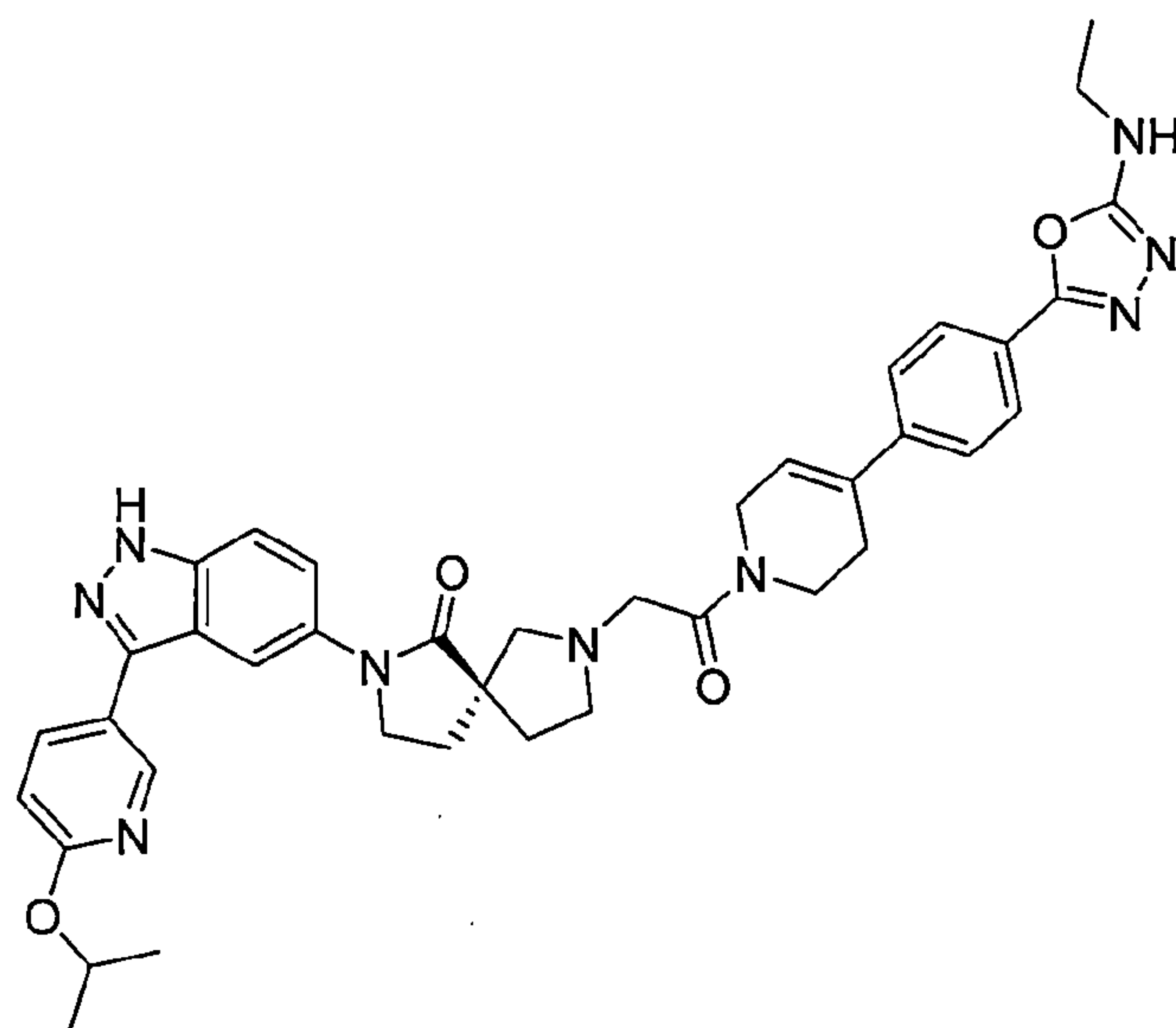
(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物5)及2-氯-1-(4-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(中間物36)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆-鹽酸鹽) δ 13.35 (br, 1H), 10.50 (br, 0.6H), 10.25 (br, 0.4 H), 8.75 (s, 1H), 8.24-8.20 (m, 2H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.73-7.62 (m, 4H), 6.91 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.34-5.32 (m, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 4.23-4.10 (m, 5H), 3.79-3.78 (m, 2H), 3.61-3.60 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 4H), 1.35 (dd, 6H)。LCMS: 673.30 [M+H]⁺。

實例18

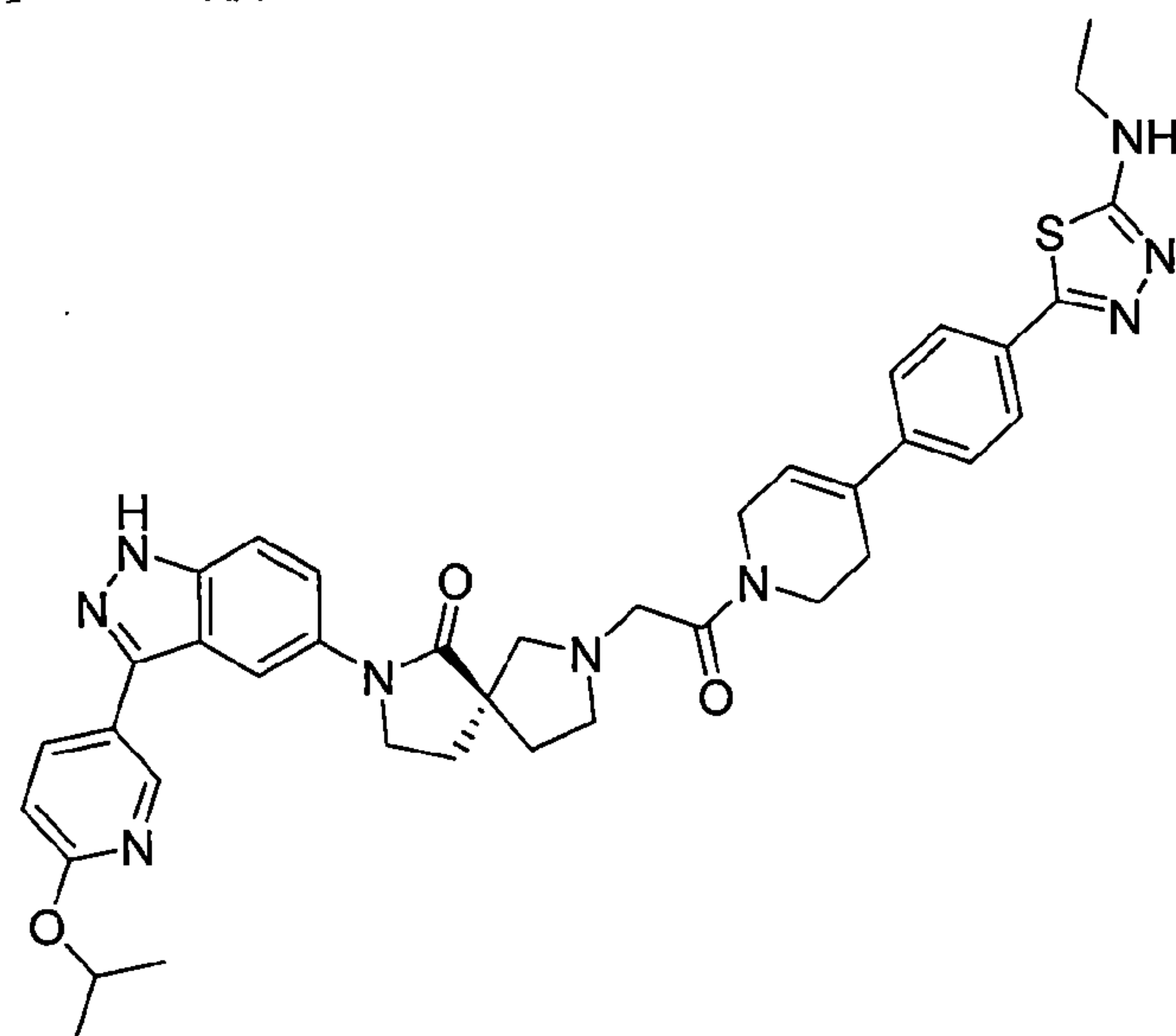
(S)-7-(2-(4-(4-(5-(乙胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物5)及2-氯-1-(4-(4-(5-(乙胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(中間物35)來製備。LCMS: 702.30 $[M+H]^+$ 。

實例19

(S)-7-(2-(4-(4-(5-(乙胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

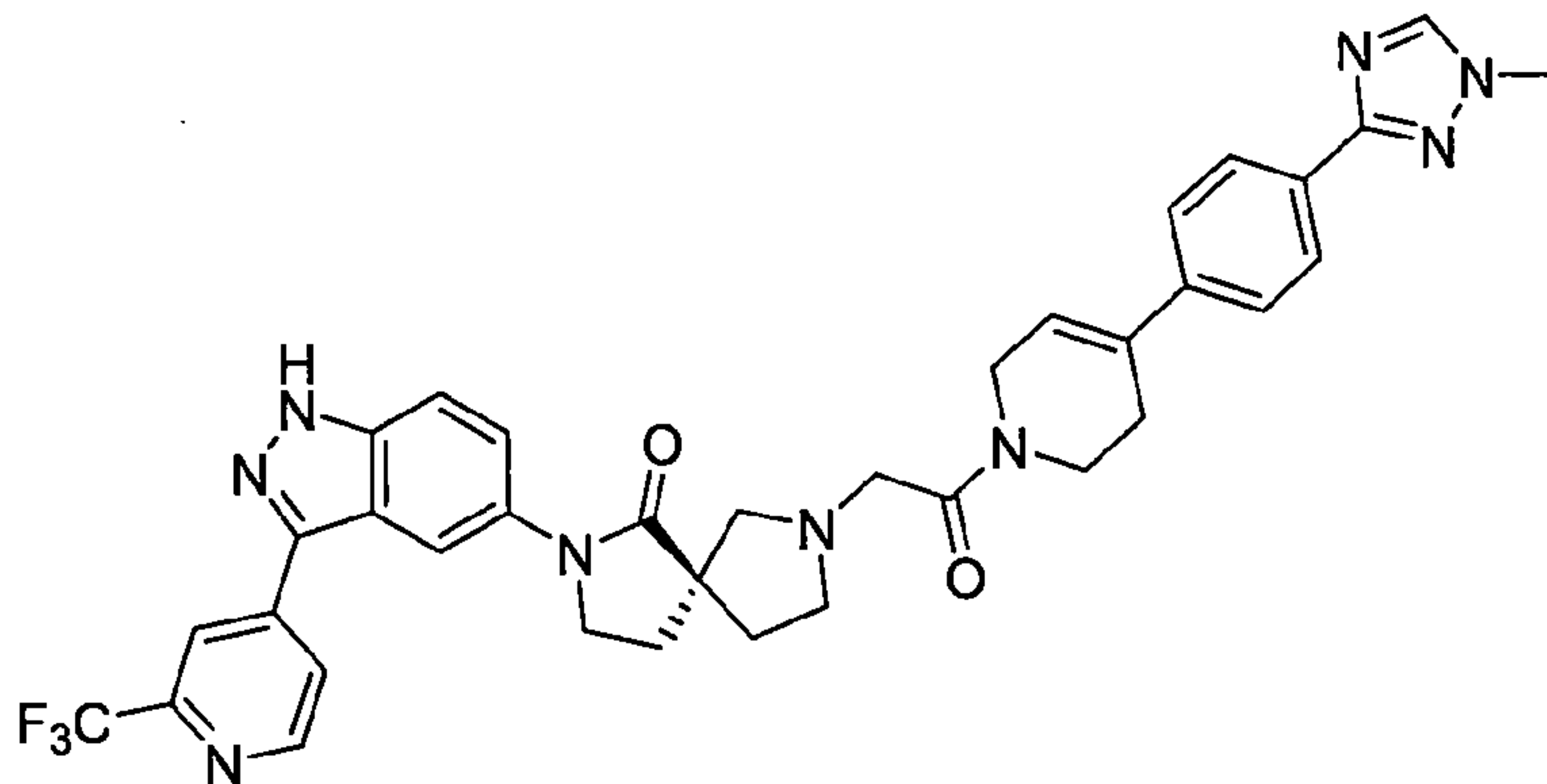


標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物5)

及2-氯-1-(4-(4-(5-(乙胺基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(中間物34)來製備。LCMS: 718.30 [M+H]⁺。

實例20

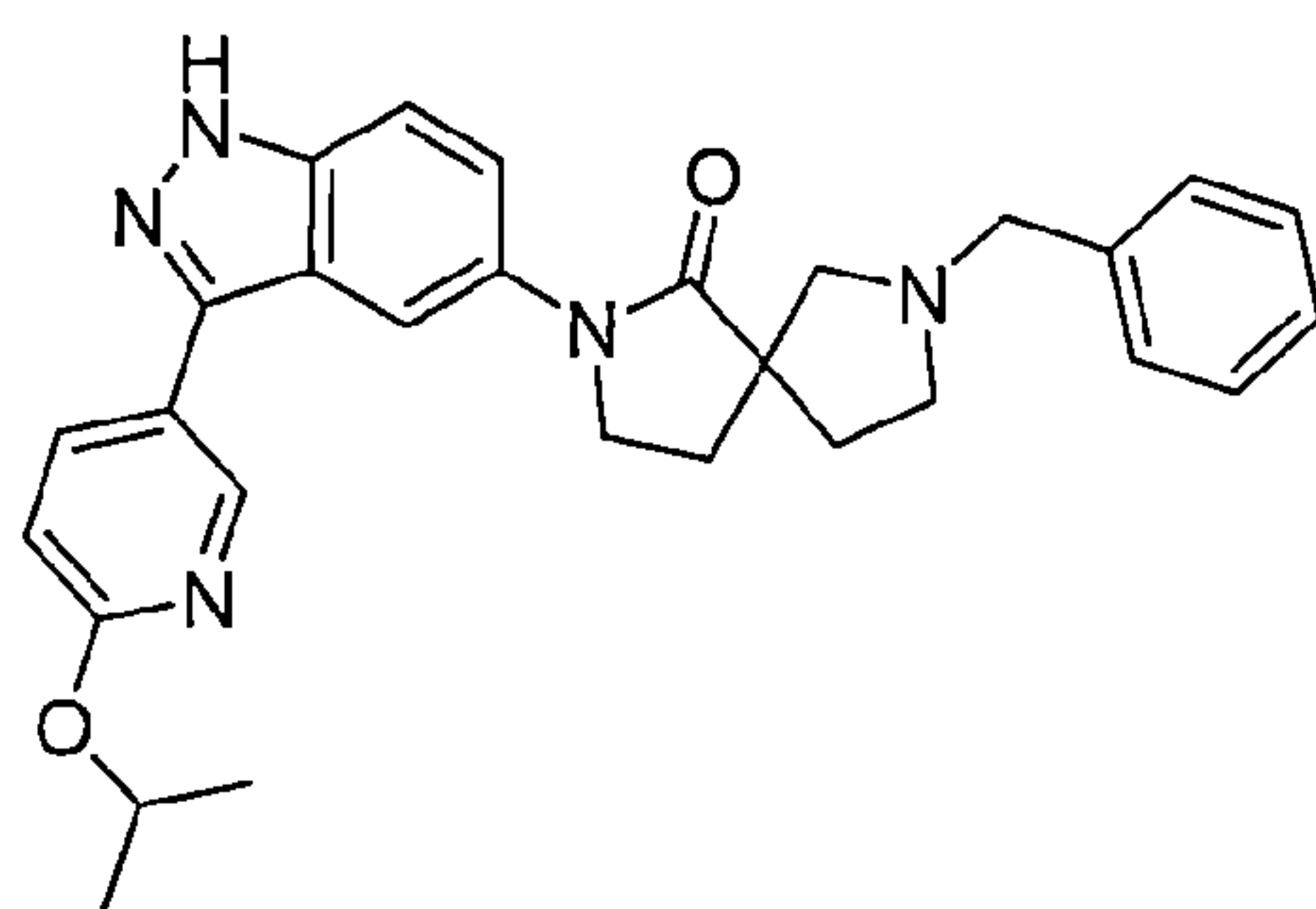
(S)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物9)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆-鹽酸鹽) δ 14.0 (br, 1H), 10.60 (br, 0.6H), 10.40 (br, 0.4 H), 8.90 (dd, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36-8.31 (m, 3H), 7.99 (m, 2H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.70-4.60 (m, 2H), 4.21 (br, 2H), 4.14 (br, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.82-3.77 (m, 3H), 3.61-3.60 (br, 1H), 3.41-3.39 (m, 2H), 2.70 (br, 1H), 2.60 (br, 1H), 2.40-2.10 (m, 4H)。LCMS: 682.30 [M+H]⁺。

實例21

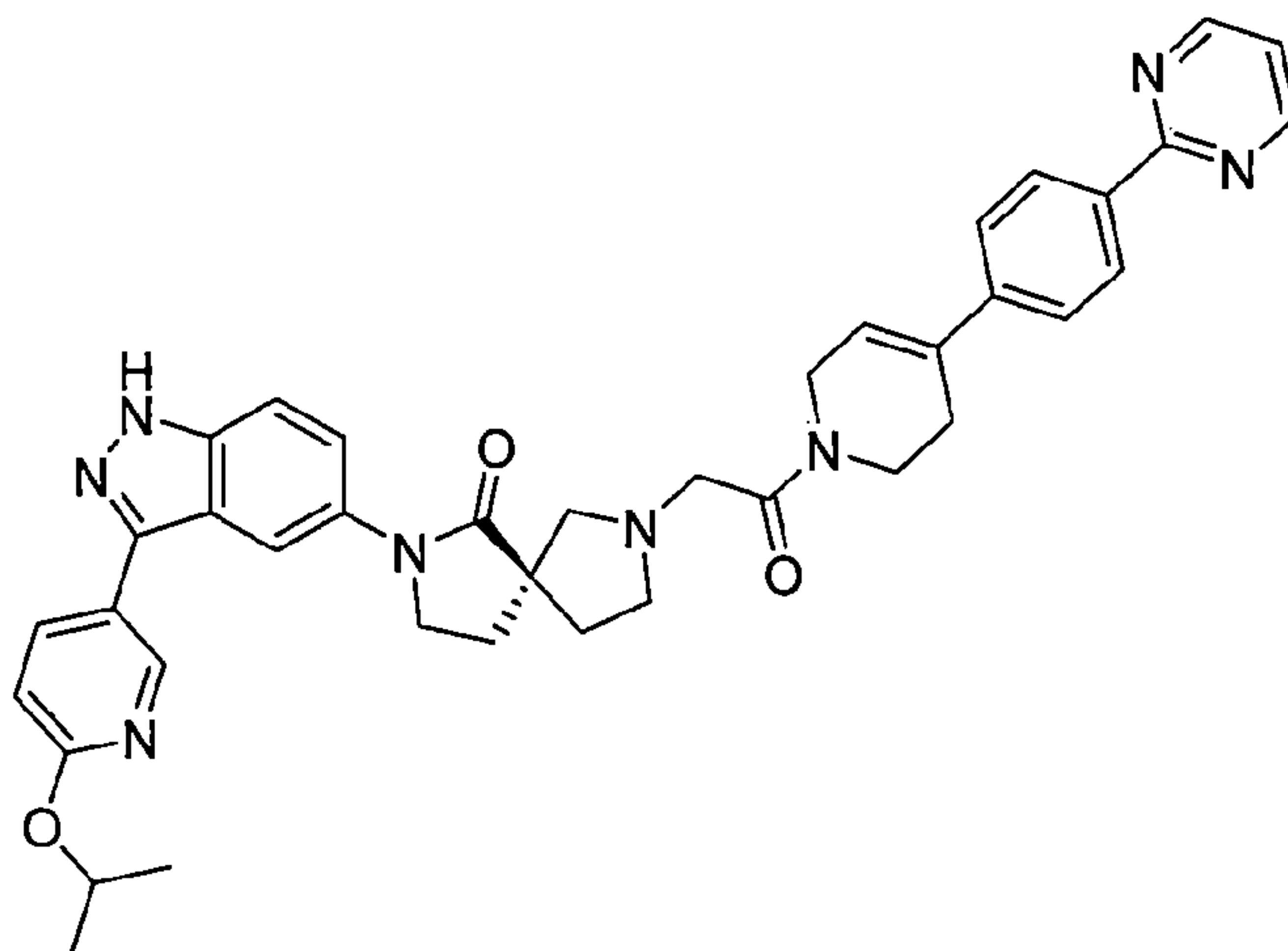
7-苯甲基-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A使用2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑-5-基)-2,7-二氫雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物4)及(溴甲基)苯來製備。
LCMS: 482.20 $[M+H]^+$ 。

實例22

(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑-5-基)-7-(2-側氧基-2-(4-(4-(嘧啶-2-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙基)-2,7-二氫雜螺[4.4]壬-1-酮

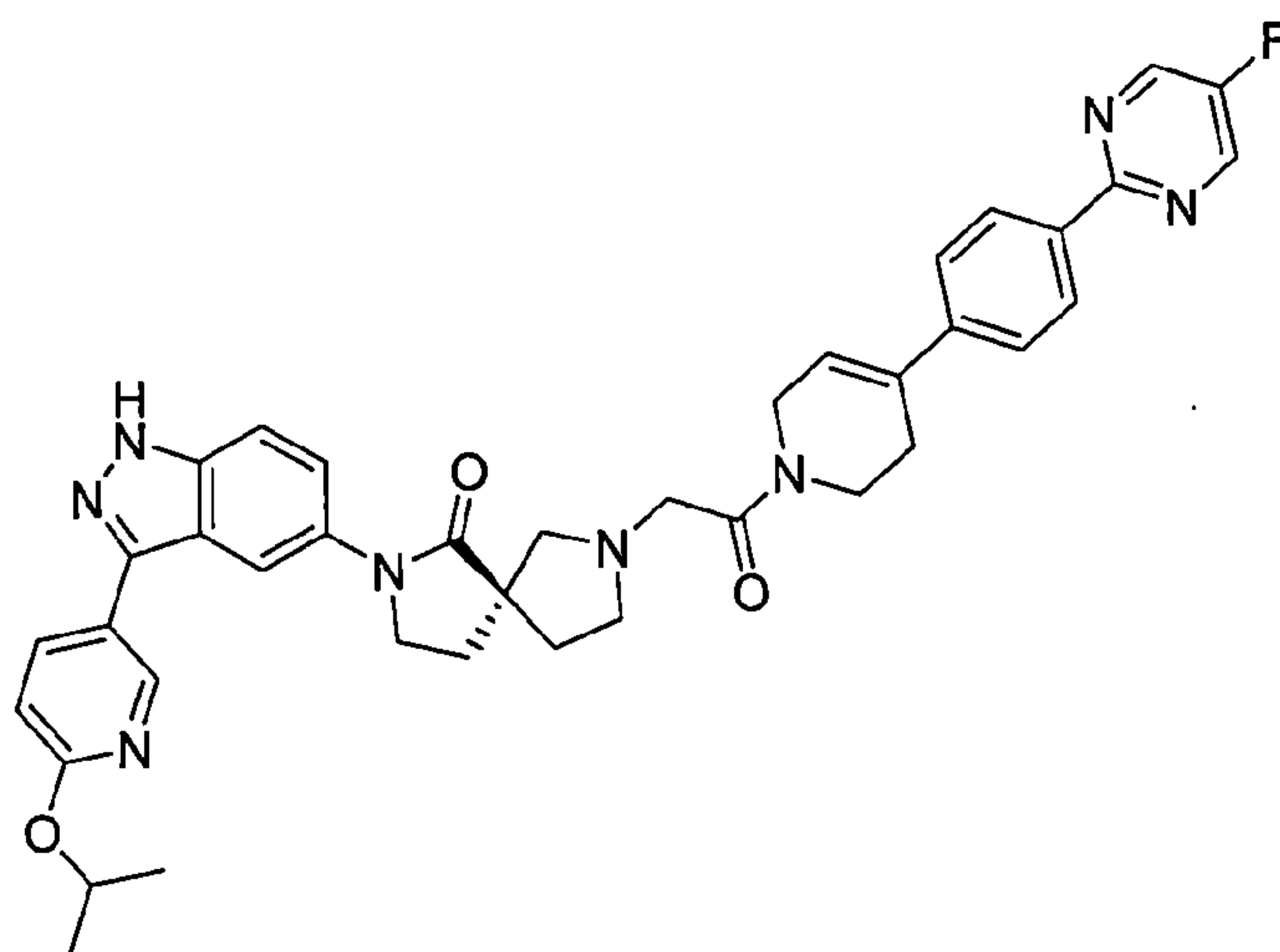


在25℃下向(S)-2-(7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氫雜螺[4.4]壬-2-基)乙酸(中間物11) (0.2 g, 0.240 mmol)及2-(4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)嘧啶鹽酸鹽(中間物44) (0.057 g, 0.240 mmol)於DMF (2.403 mL)中之混合物中依序添加純N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (0.126 mL, 0.721 mmol)、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基錄(HATU) (0.085 g, 0.360 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由LCMS完成時，經旋轉蒸發器移除溶劑，得到粗物質，經RP C18 Luna管柱用0-50%乙腈/存在0.1%甲酸之

水溶離直接純化。彙集溶離份且濃縮，得到甲酸鹽。將此鹽溶解於二氯甲烷(0.1 M)中且冷卻至0℃。向此溶液中添加2M HCl (3當量，2.0 M醚溶液)。混合物經旋轉蒸發器濃縮且乾燥，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(0.15 g，93%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆-鹽酸鹽) δ 13.30 (br, 1H), 10.50 (br, 0.6H), 10.40 (br, 0.4 H), 8.91 (d, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.40 (dd, 2H), 8.24-8.20 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 3H), 7.46-7.44 (m, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.40 (br, 1H), 5.34-5.32 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.23 (br, 1H), 4.15 (br, 1H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.78 (br, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.70 (br, 1H), 2.59 (br, 1H), 2.34-2.20 (m, 4H), 1.34 (d, 6H)。CMS: 669.30 [M+H]⁺。

實例23

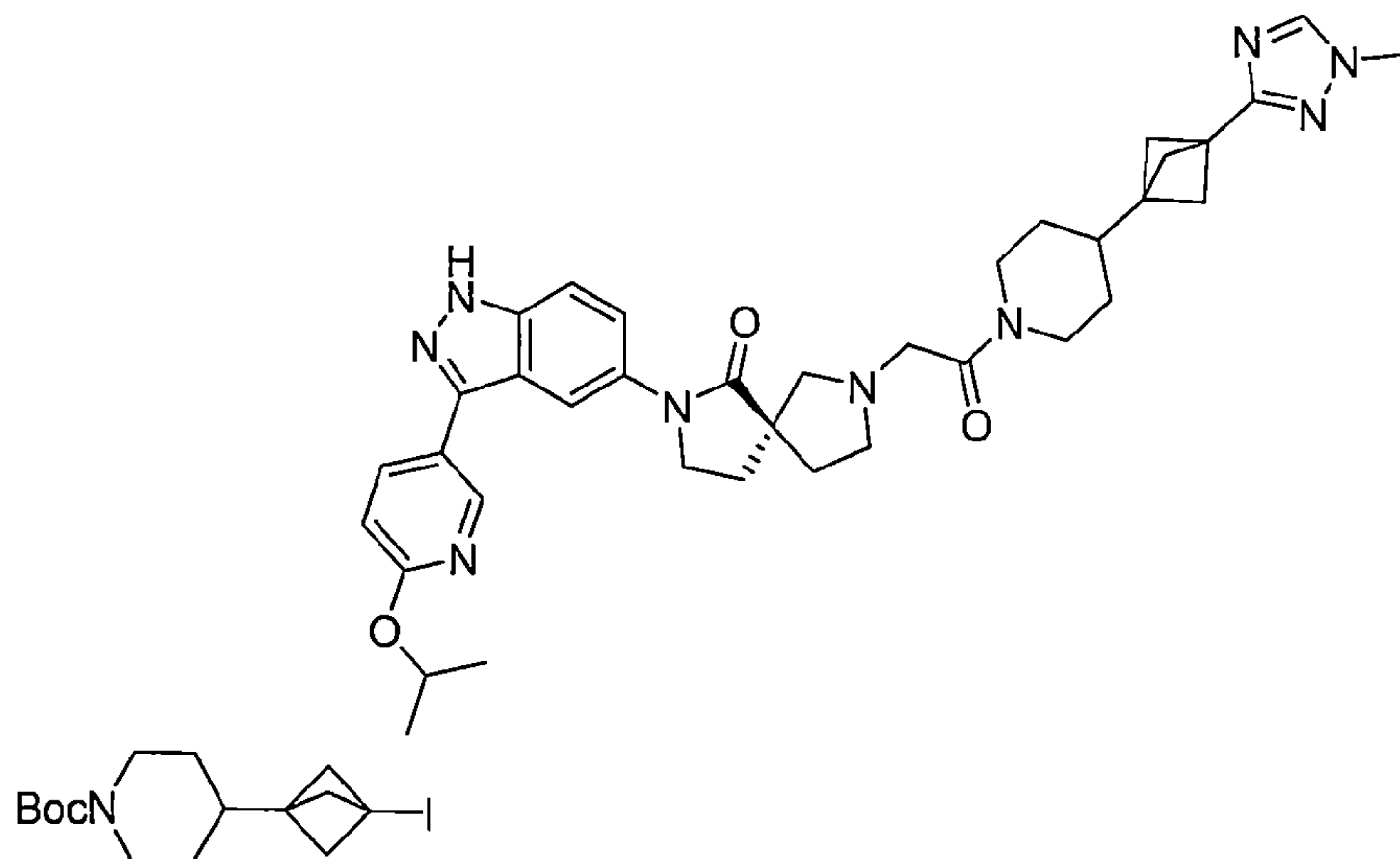
(S)-7-(2-(4-(4-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氫雜螺[4.4]壬-1-酮



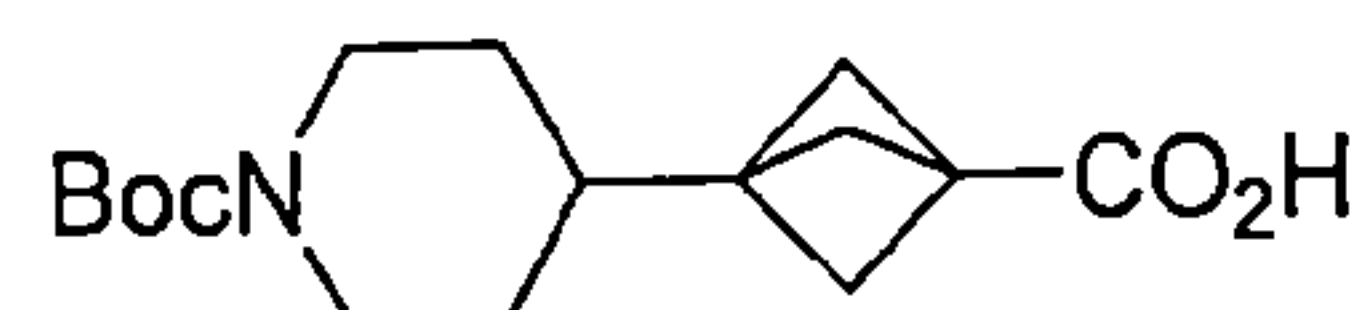
標題化合物遵循針對實例22所述之程序使用(S)-2-(7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氫雜螺[4.4]壬-2-基)乙酸(中間物11)及5-氟-2-(4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)嘧啶鹽酸鹽(中間物45)來製備。LCMS: 687.30 [M+H]⁺。

實例24

(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-7-(2-(4-(3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

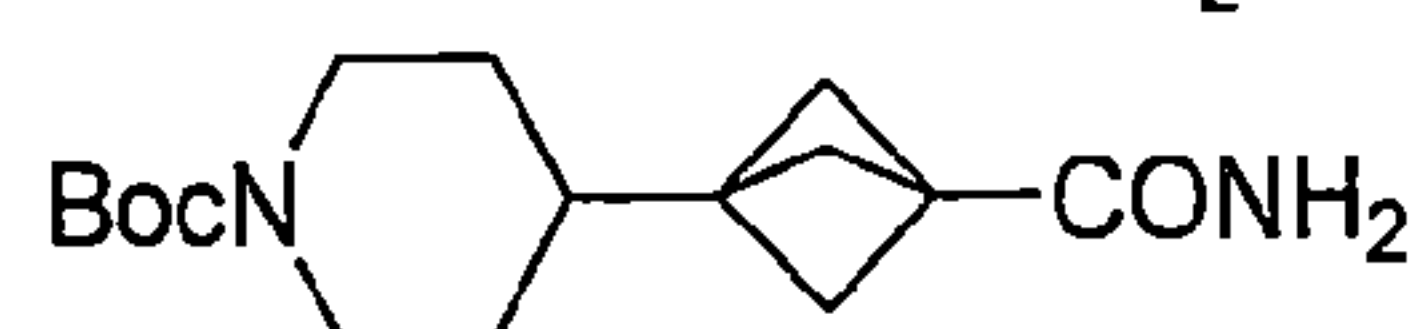


步驟1：4-(3-碘雙環[1.1.1]戊-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯：在-50℃下用甲基鋰(1.6M Et₂O溶液，12.15 mL，19.44 mmol)使用注射泵處理螺槳烷(0.23M Et₂O溶液，85 mL，19.44 mmol，0.23M)及4-碘哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.5 g，17.68 mmol)之溶液。在添加完成之後，使混合物逐漸升溫至室溫且反應隔夜。23 h後，使反應物冷卻至-40℃且用MeOH (20 mL)處理。接著使混合物升溫至0℃且添加至冷H₂O (150 mL)中。用Et₂O (3×)萃取水層。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到淺黃色/橙色油狀物(2.15 g，產率89%粗物質)，其在靜置時凝固。粗碘化物未經進一步純化即用於後續反應中。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.13 (s, 2H), 2.63 (t, *J* = 12.8 Hz, 2 H), 2.18 (s, 6H), 1.61-1.49 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.14-1.03 (m, 2H)。

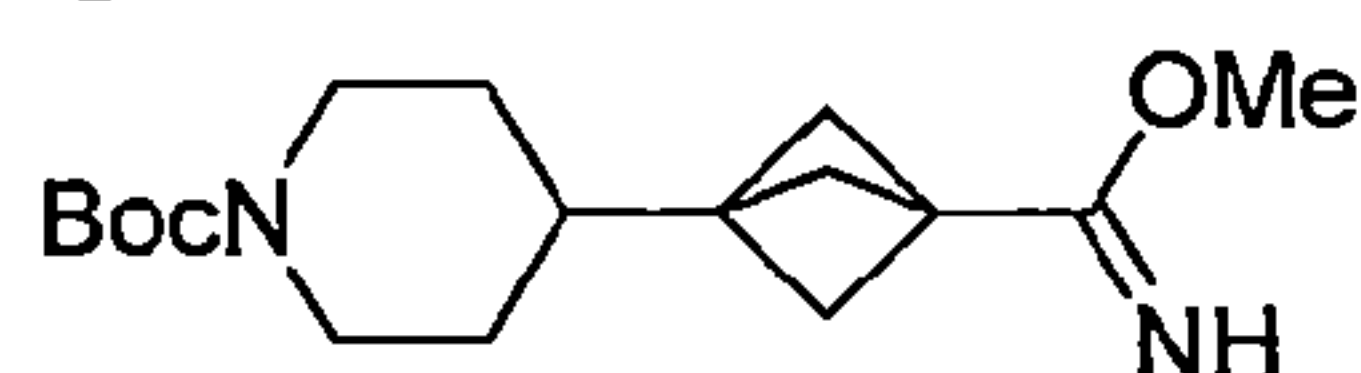


步驟2：3-(1-(第三丁氧羰基)哌啶-4-基)雙環[1.1.1]戊-1-甲酸：使4-(3-碘雙環[1.1.1]戊-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.26 g，3.34 mmol)於THF (16.70 mL)中之溶液冷卻至-78℃且逐滴用第三丁基鋰(1.7 M

Et₂O溶液，4.13 mL，7.01 mmol)處理。在-78℃下30 min後，用CO₂處理混合物5且接著升溫至室溫。在室溫下20 min後，用淬滅H₂O反應物。添加乙酸乙酯且分離有機層。於冰浴中使水層冷卻且用1MHCl水溶液小心酸化且用DCM (3M 萃取。酸化後得到之合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈黃色油狀之所需化合物(0.90 g，91%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.14 (br s, 2H), 2.68-2.59 (m, 2H), 1.90 (s, 6H), 1.60-1.48 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.11-1.02 (m, 2H)。LCMS: 196.10 [M+H]⁺。

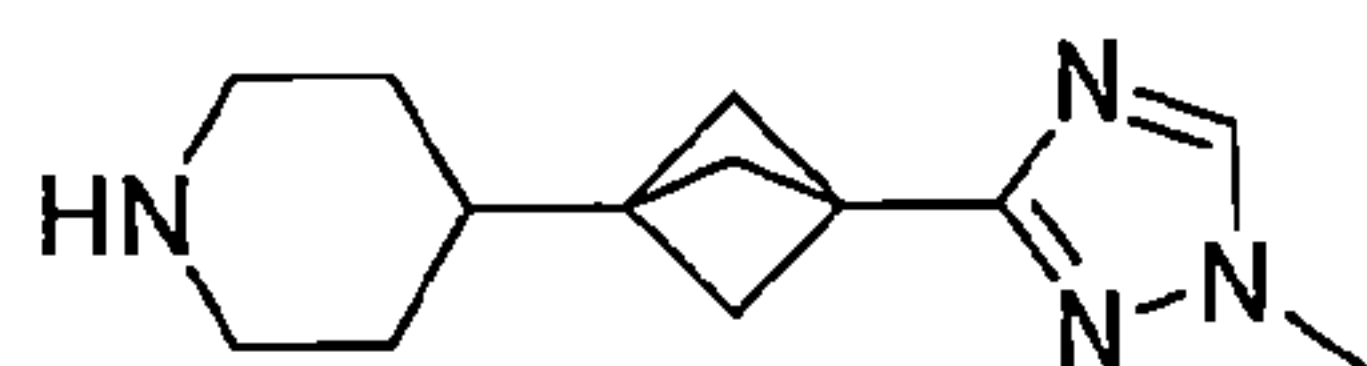


步驟3：4-(3-胺甲醯基雙環[1.1.1]戊-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯：3-(1-(第三丁氧羰基)哌啶-4-基)雙環[1.1.1]戊-1-甲酸(1 g，3.39 mmol)於DMF (22.57 mL)中之溶液用DIPEA (2.54 mL，14.56 mmol)及HATU (1.931 g，5.08 mmol)處理。20 min後，添加固體氯化銨(0.362 g，6.77 mmol)，且在室溫下攪拌混合物。3 h後，添加水，且用DCM (3×)萃取混合物。合併之有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。產物藉由急驟管柱層析純化，得到呈黃色固體狀之所需產物(299.0 mg，30%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.50 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.14 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.86 (s, 6H), 1.61-1.45 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.12-1.02 (m, 2H)。LCMS: 195.10 [M+H]⁺。

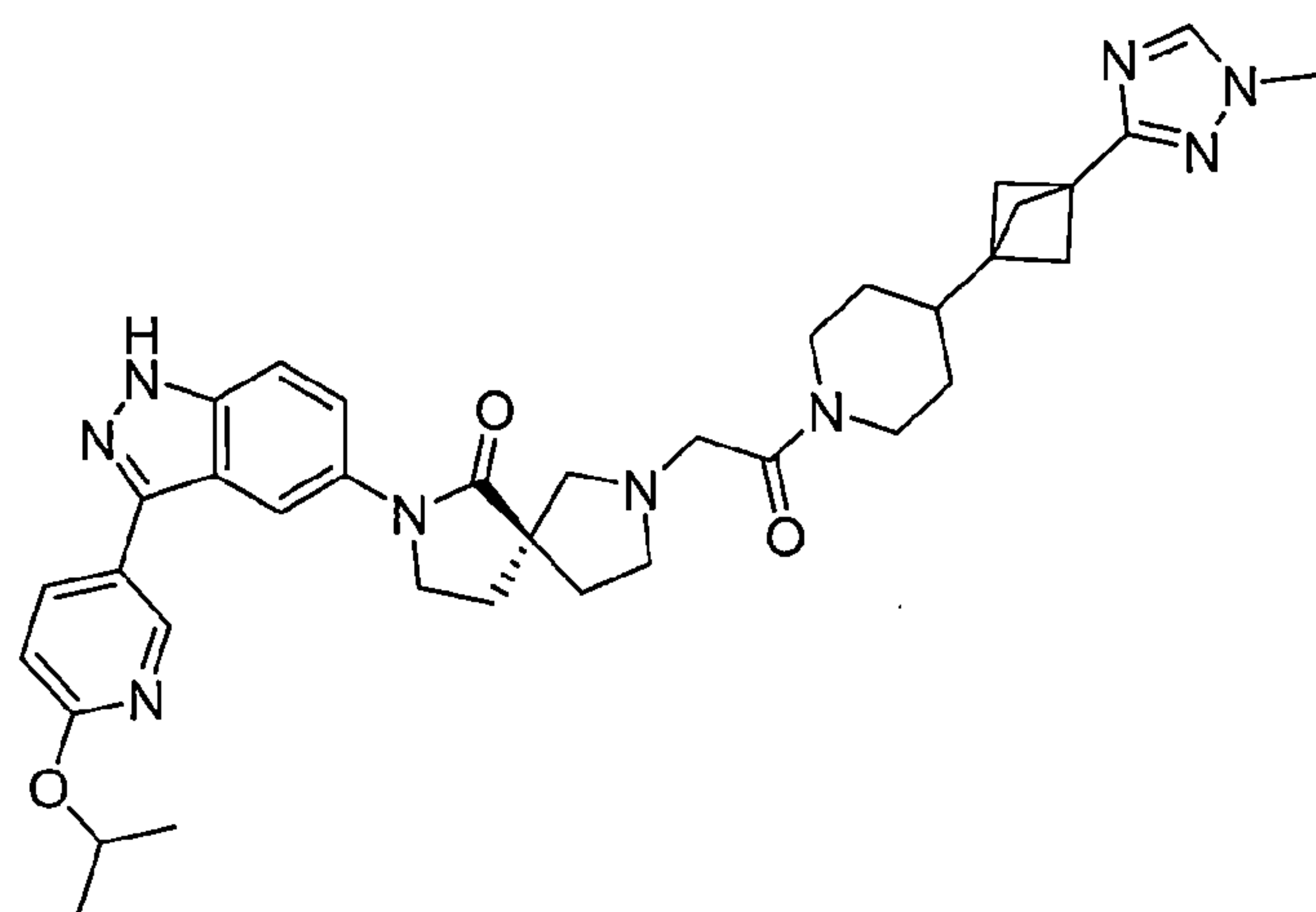


步驟4：4-(3-(亞胺基(甲氧基)甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯：在室溫下用四氟硼酸三甲基氧鎢(83 mg，0.560 mmol)處理4-(3-胺甲醯基雙環[1.1.1]戊-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.510 mmol)之溶液。將反應物加熱至65℃。45 min後，藉由¹H NMR

分析反應似乎完成約50% (如起始醯胺消失所述)。再添加四氟硼酸三甲基氧鎢(0.5當量, 83 mg, 0.560 mmol)。在室溫下攪拌30 min後, 真空濃縮混合物, 得到呈黃色油狀之粗產物。粗醯亞胺酯用於後續反應。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.21 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 2.62 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.61-1.49 (m, 3H), 1.45 (s, 9 H), 1.07 (qd, *J* = 12.7, 4.1 Hz, 2H)。



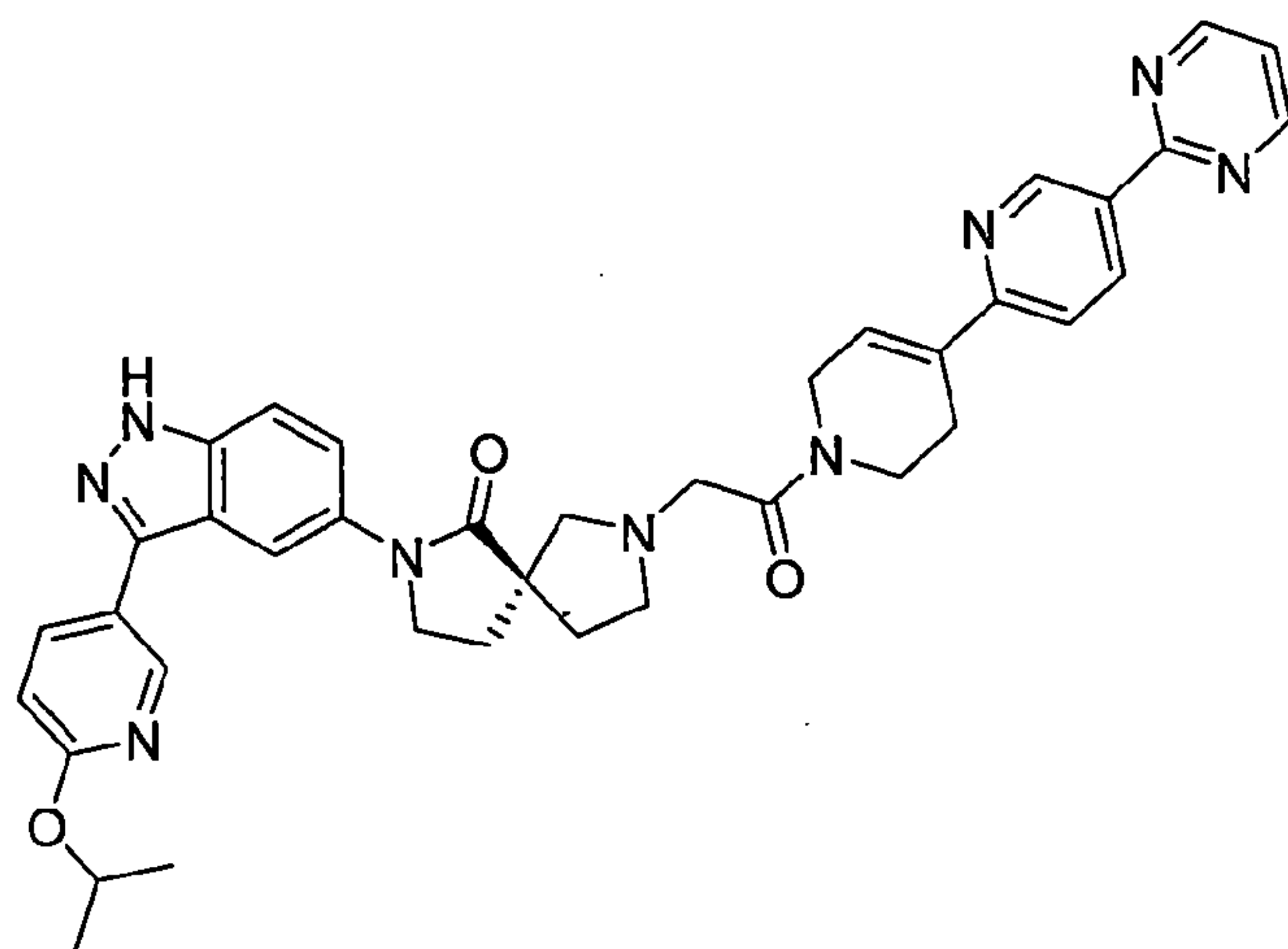
步驟5：4-(3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)哌啶：在0℃下用1-甲胍甲酸第三丁酯(0.083 mL, 0.561 mmol)處理4-(3-(亞胺基(甲氧基)甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.157 g, 0.510 mmol)於吡啶(2.55 mL)中之溶液, 且使混合物升溫至室溫。75 min後, ¹H NMR分析顯示起始醯亞胺酯已耗盡。真空濃縮混合物, 得到棕色油狀物。將甲酸(2.55 mL)添加至粗產物中, 且將混合物加熱至105℃ (外部溫度)。90 min後, 真空濃縮混合物。粗產物經由RP-C18管柱(H₂O:CH₃CN, 0.1%甲酸)純化, 之後與HCl (2M Et₂O溶液)鹽交換, 得到呈白色固體狀之呈鹽酸鹽形式之產物(41 mg, 35%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.43-3.39 (m, 2H), 2.98 (td, *J* = 13.0, 3.0 Hz, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.80 (tt, *J* = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 1.47-1.36 (m, 2H)。LCMS: 233.10 [M+H]⁺。



步驟6：(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮：標題化合物遵循針對實例22所述之程序使用(S)-2-(7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙酸(中間物11)及來自步驟5之4-(3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)哌啶來製備。LCMS: 664.40 [M+H]⁺。

實例25

(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-側氧基-2-(5-(嘧啶-2-基)-3',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-基)乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

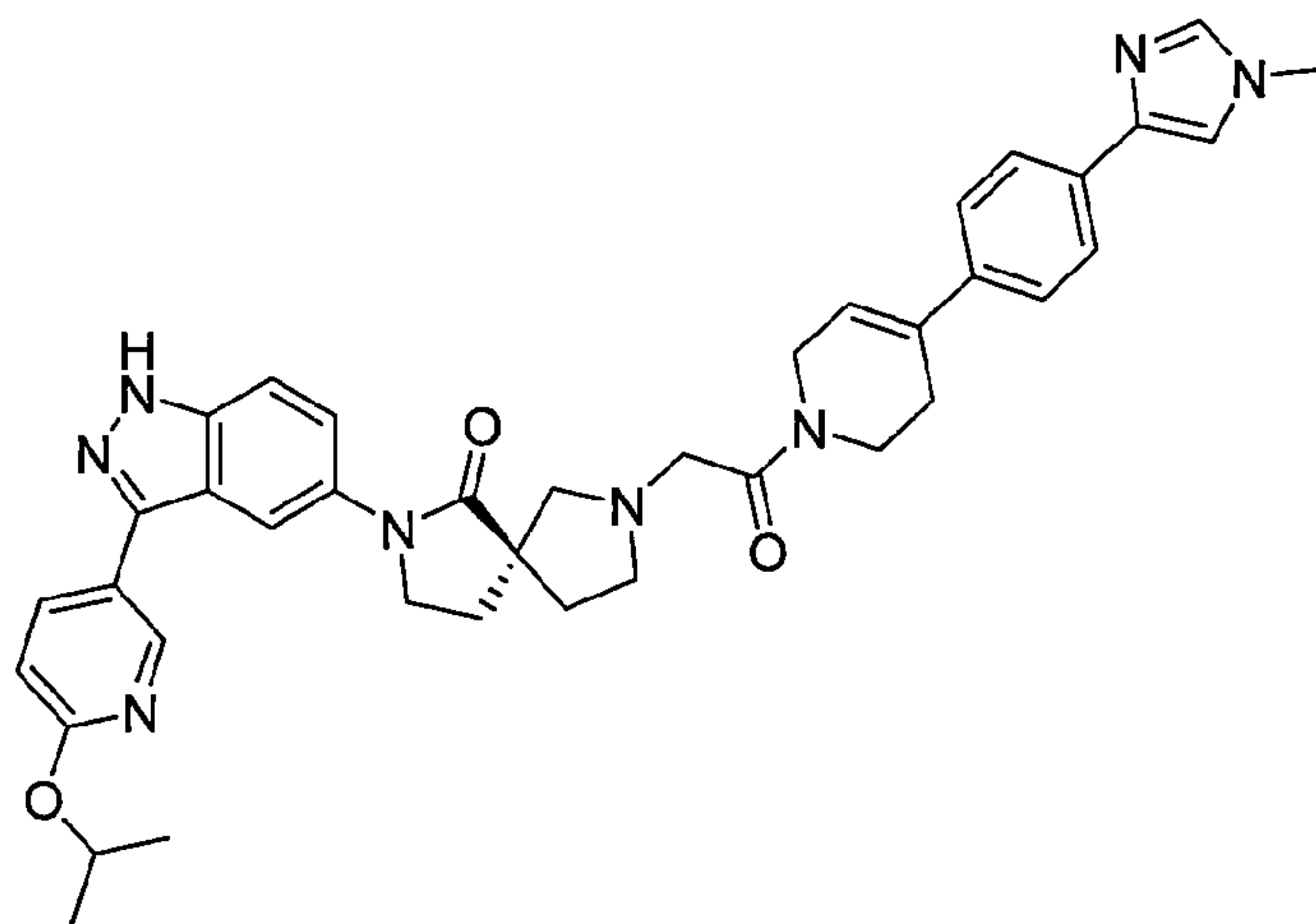


標題化合物遵循針對實例22所述之程序使用(S)-2-(7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙

酸(中間物11)及5-(嘧啶-2-基)-1',2',3',6'-四氫-2,4'-聯吡啶鹽酸鹽(中間物43)來製備。LCMS: 670.30 [M+H]⁺。

實例26

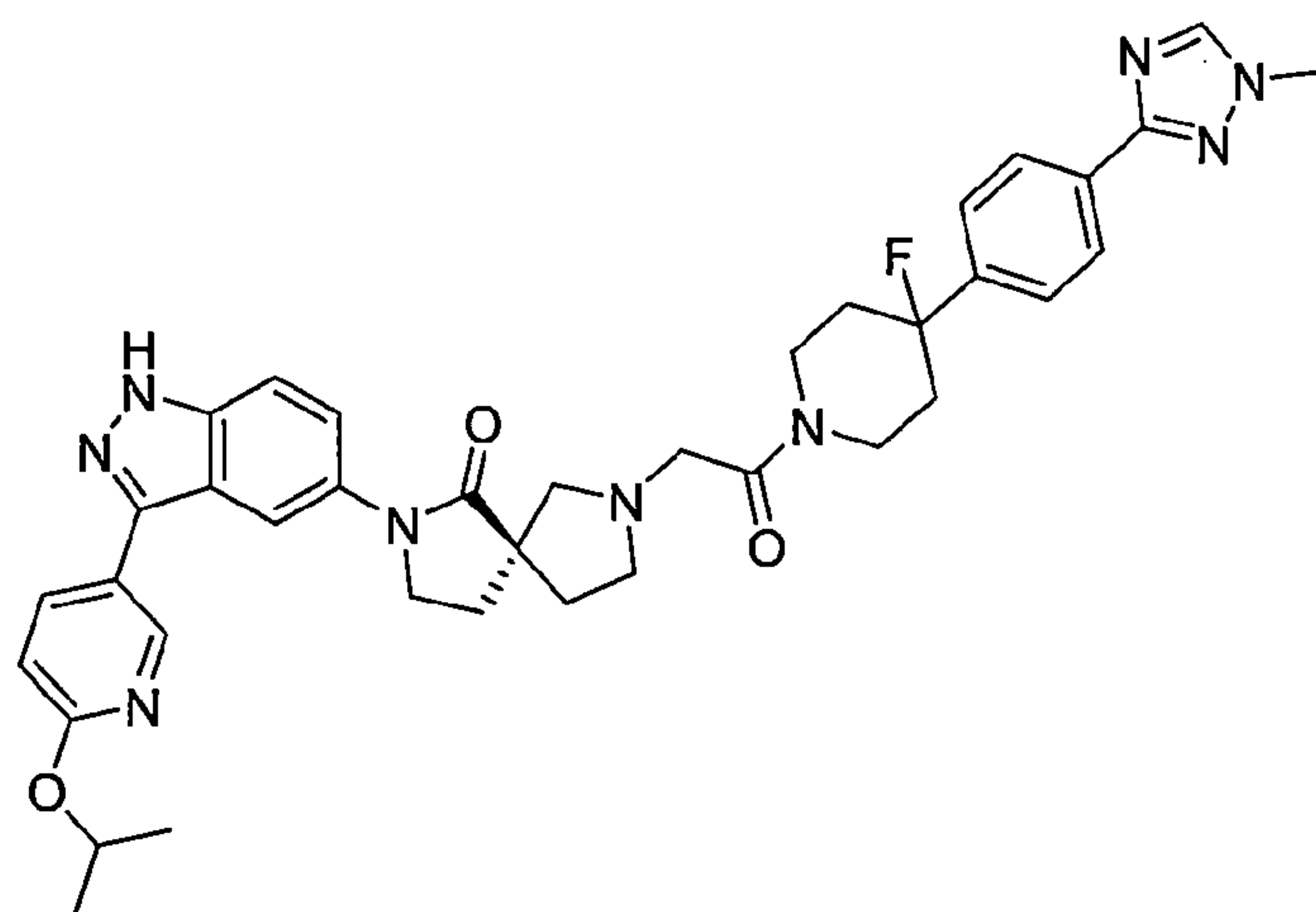
(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循針對實例22所述之程序使用(S)-2-(7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙酸(中間物11)及4-(4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶二鹽酸鹽(中間物46)來製備。LCMS: 671.40 [M+H]⁺。

實例27

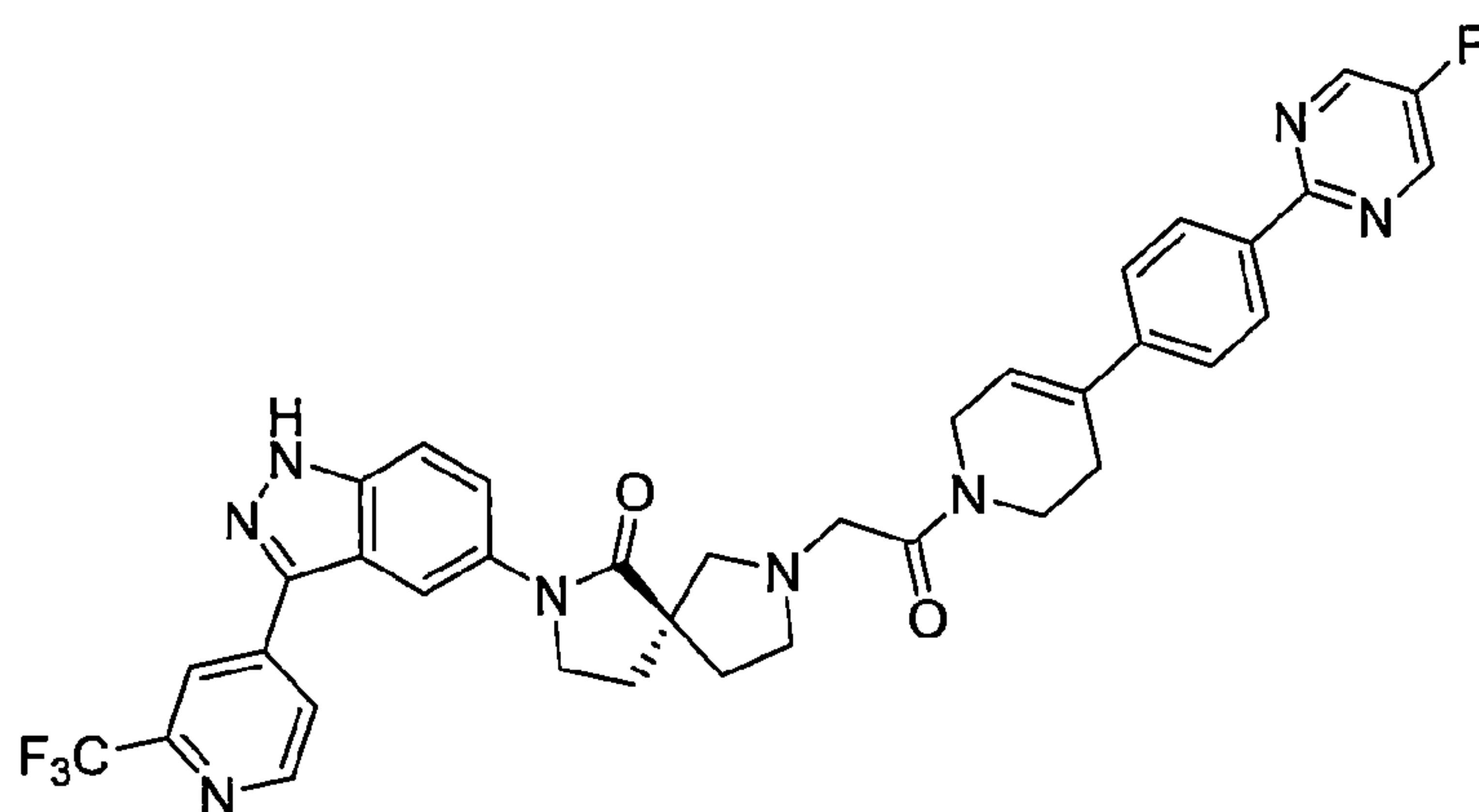
((S)-7-(2-(4-氟-4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循針對實例22所述之程序使用(S)-2-(7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙酸(中間物11)、4-氟-4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌啶鹽酸鹽(中間物47)來製備。LCMS: 692.30 $[M + H]^+$ 。

實例28

(S)-7-(2-(4-(4-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

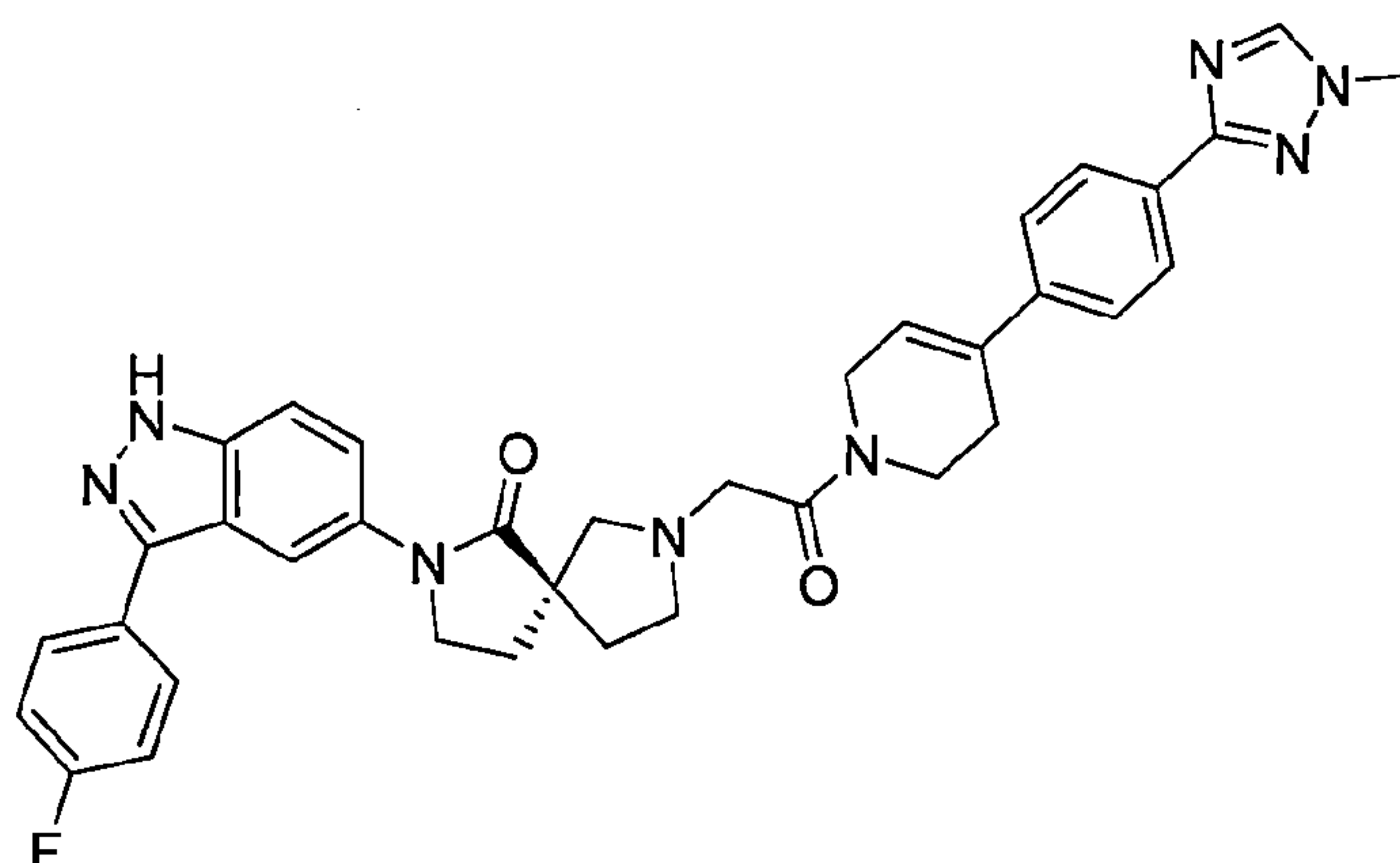


標題化合物遵循針對實例22所述之程序使用(S)-2-(6-側氧基-7-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙酸及5-氟-2-(4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)嘧啶鹽酸鹽(中間物45)來製備。LCMS: 697.20 $[M+H]^+$ 。

實例29

(S)-2-(3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-

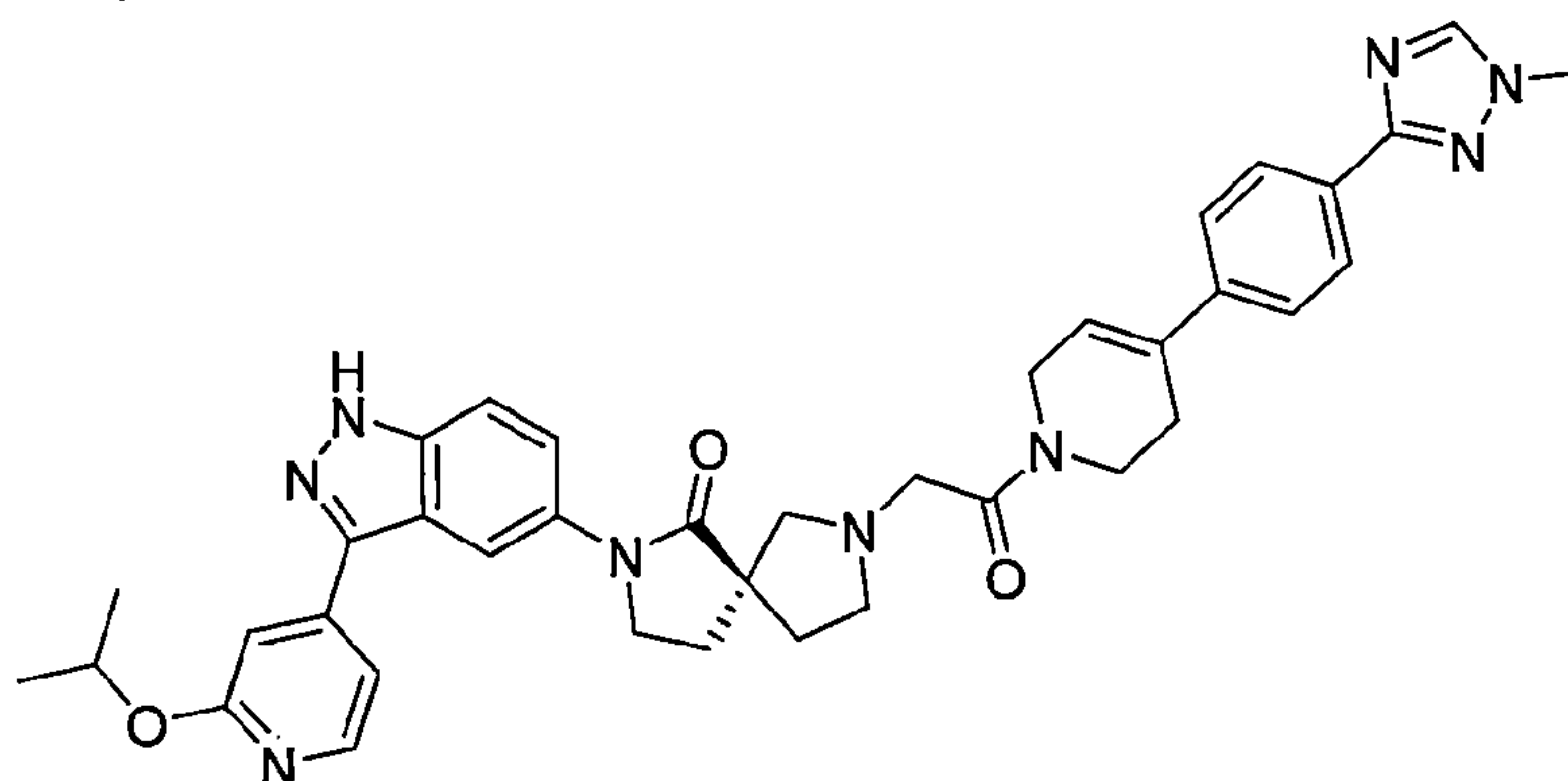
3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]
壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(4-氟苯基)-1-三
苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物8)及2-氯-1-
(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-
酮(中間物31)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆-鹽酸鹽) δ 13.35
(br, 1H), 10.50 (br, 0.6H), 10.30 (br, 0.4H), 8.53 (s, 1H), 8.20 (s, 1H),
8.02-7.97 (m, 4H), 7.76-7.63 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 3H), 7.40-7.35 (m,
2H), 6.31 (s, 1H), 4.64-4.63 (m, 2H), 4.21 (br, 2H), 4.14 (br, 2H), 3.94
(s, 3H), 3.78-3.77 (m, 3H), 3.61-3.60 (br, 1H), 3.41-3.40 (m, 2H), 2.73
(br, 1H), 2.60 (br, 1H), 2.40-2.10 (m, 4H)。LCMS: 631.30 [M+H]⁺。

實例30

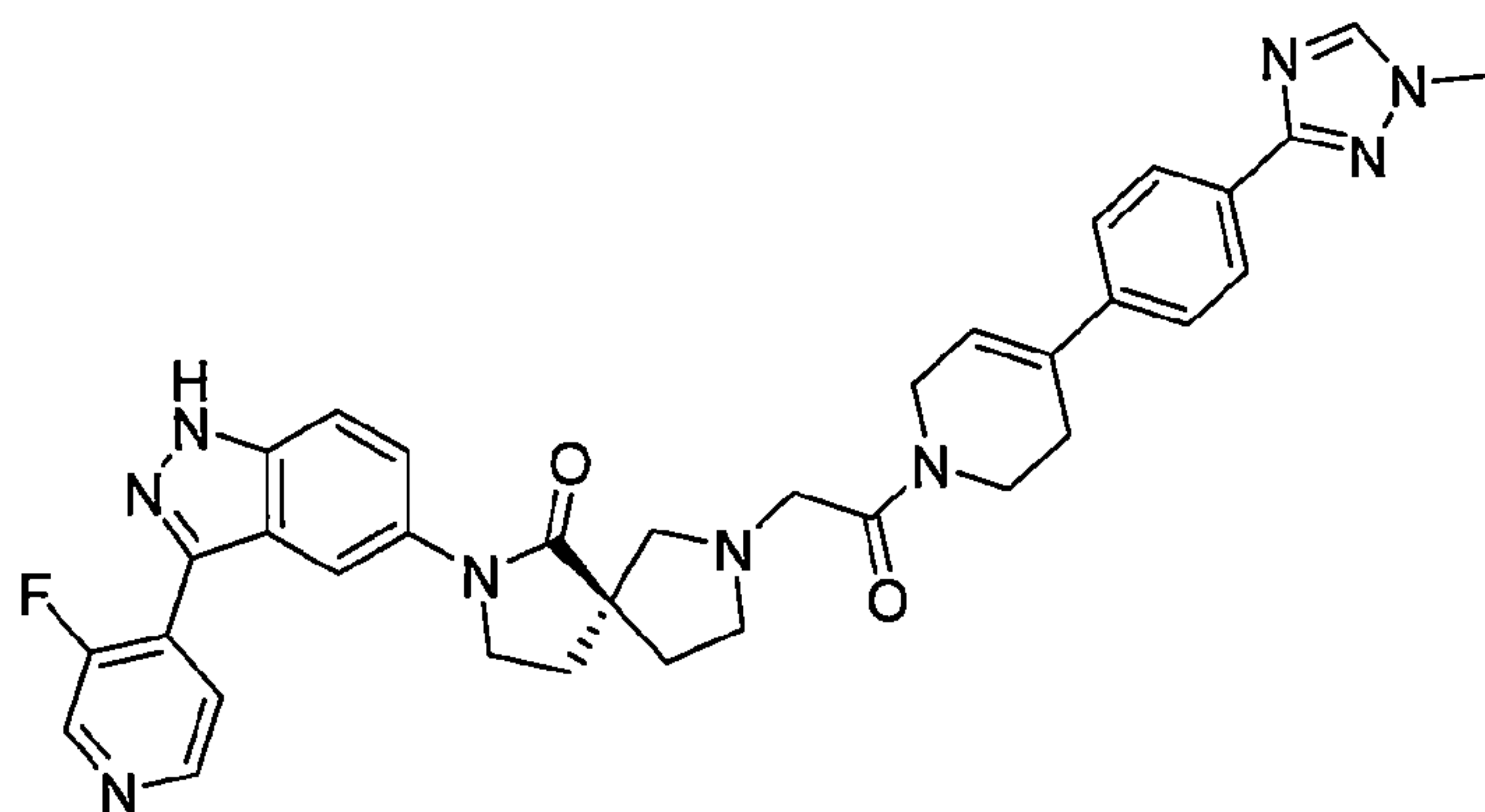
(S)-2-(3-(2-異丙氧基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-
1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二
氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(2-異丙氧基吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物15)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆-鹽酸鹽) δ 13.70 (br, 1H), 10.55 (br, 0.6H), 10.40 (br, 0.4 H), 8.54 (s, 1H), 8.30-8.26 (m, 2H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 3H), 7.24-7.23 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.35-5.33 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 2H), 4.21 (br, 2H), 4.13 (br, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.61-3.60 (br, 1H), 3.45-3.30 (m, 2H), 2.70 (br, 1H), 2.60 (br, 1H), 2.40-2.10 (m, 4H), 1.35 (dd, 6H)。LCMS: 672.30 [M+H]⁺。

實例31

(S)-2-(3-(3-氟吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

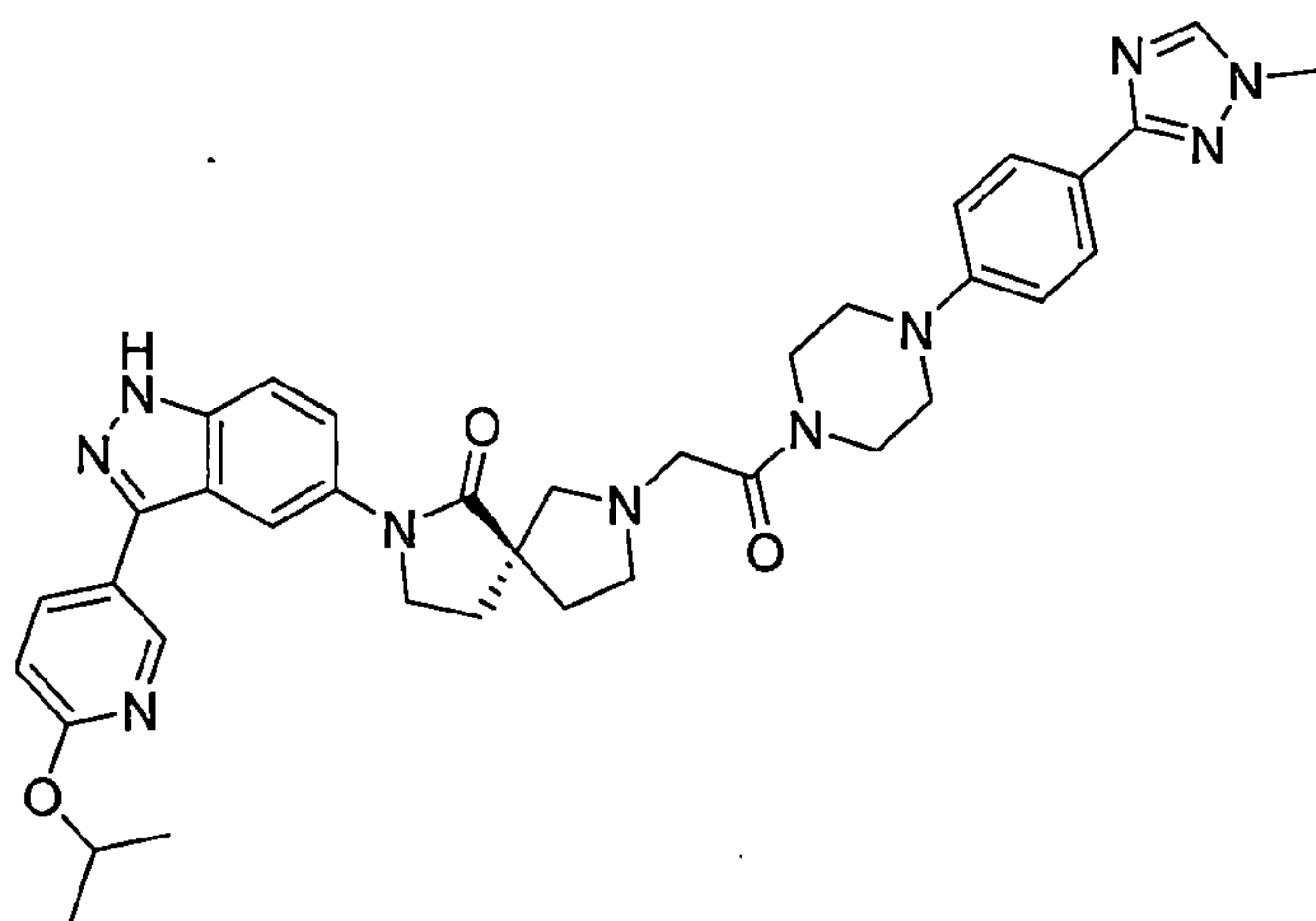


標題化合物遵循通用程序A及B使用(S)-2-(3-(3-氟吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物14)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.10 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 3H), 7.93-7.83 (m, 3H), 7.53-7.46 (m, 3H), 6.19-6.14 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.91-3.81(m,

4H), 3.55-3.41 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.98-2.61 (m, 4H), 2.44-2.37 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.94-1.92 (m, 1H) 。 LCMS 632.30 [M+H]⁺ 。

實例32

(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

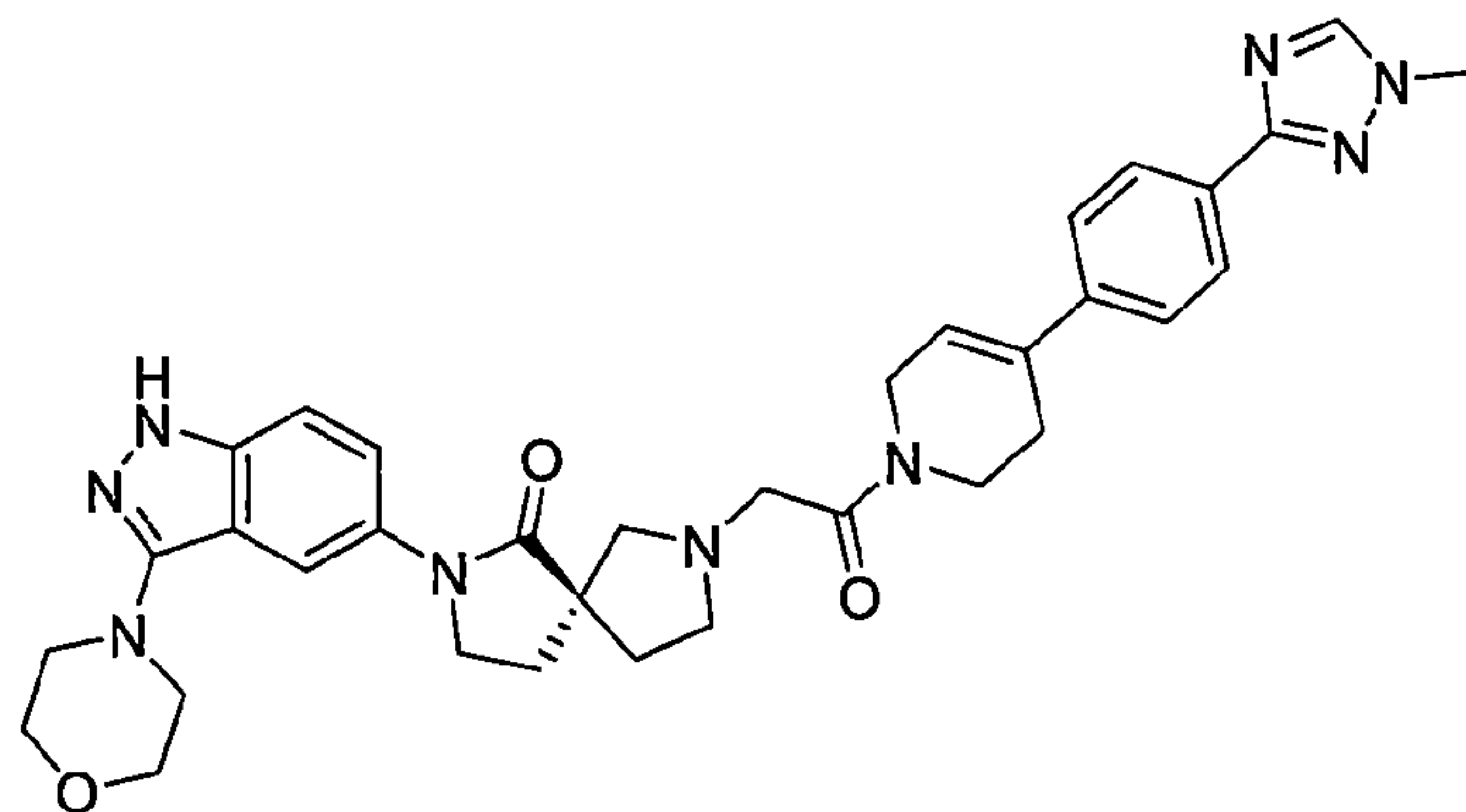


標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物5)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(中間物32)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆-鹽酸鹽) δ 13.30 (s, 1H), 10.80 (br, 0.6 H), 10.40 (br, 0.4H), 8.99 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.22 (dd, 2H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.35-5.20 (m, 1H), 4.60-4.59 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.70 (br, 2H), 3.57-3.56 (m, 2H), 3.47-3.33 (m, 7H), 2.45-2.33 (m, 2H), 2.29-2.16 (m, 2H), 1.34 (dd, 6H) 。 LCMS: 675.40 [M+H]⁺ 。

實例33

(S)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氮吡啶-1(2H)-

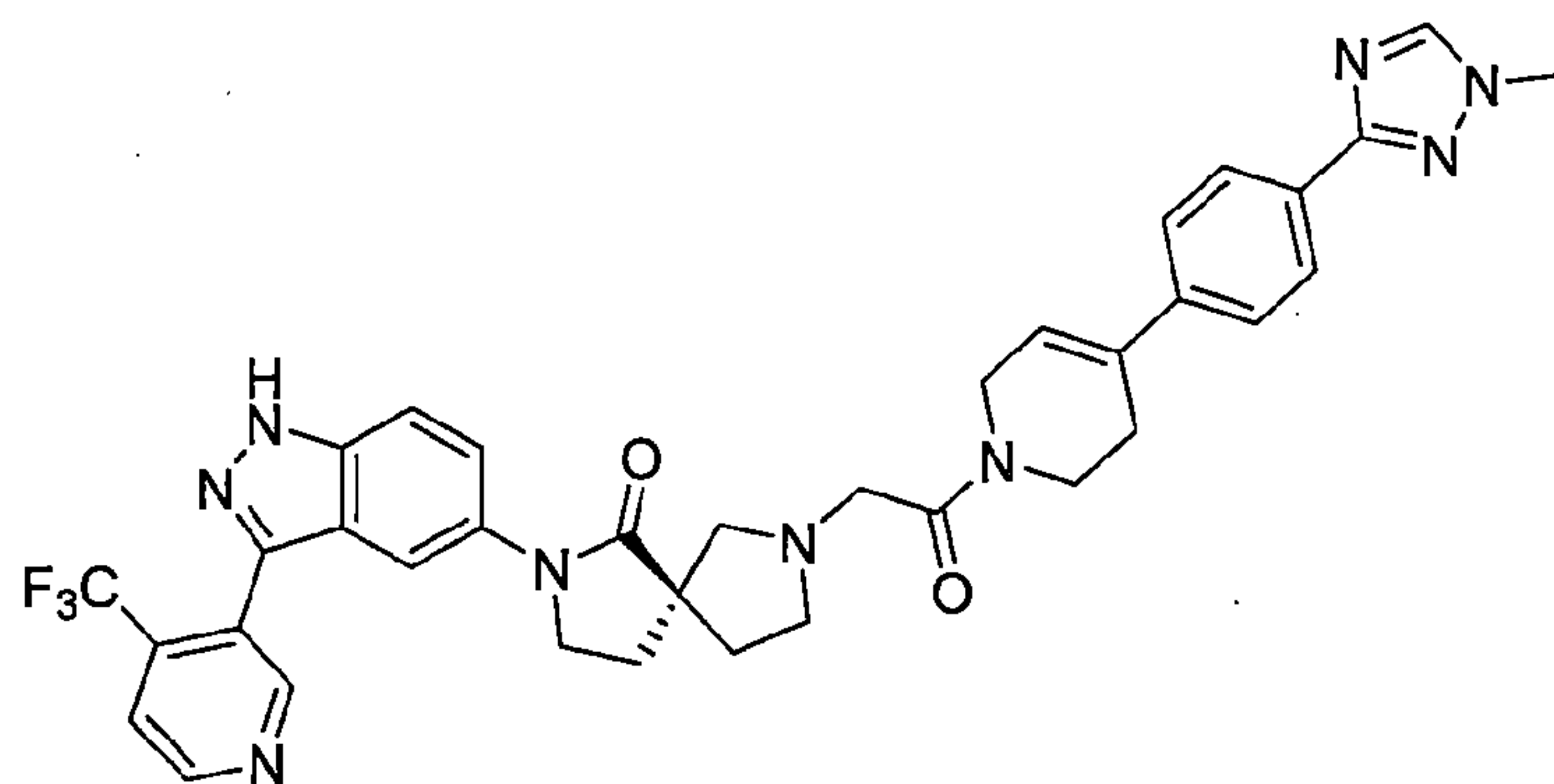
基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(N-嗎啉基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(N-嗎啉基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物17)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆-鹽酸鹽) δ 12.30 (s, 1H), 10.60 (br, 0.6 H), 10.30 (br, 0.4H), 8.57 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 3H), 7.42-7.39 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.62-4.61 (m, 2H), 4.20 (br, 1H), 4.13 (br, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 7H), 3.60 (br, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.30-3.29 (m, 5H), 2.67 (br, 1H), 2.57 (br, 1H), 2.40-2.32 (m, 4H)。LCMS 622.30 [M+H]⁺。

實例34

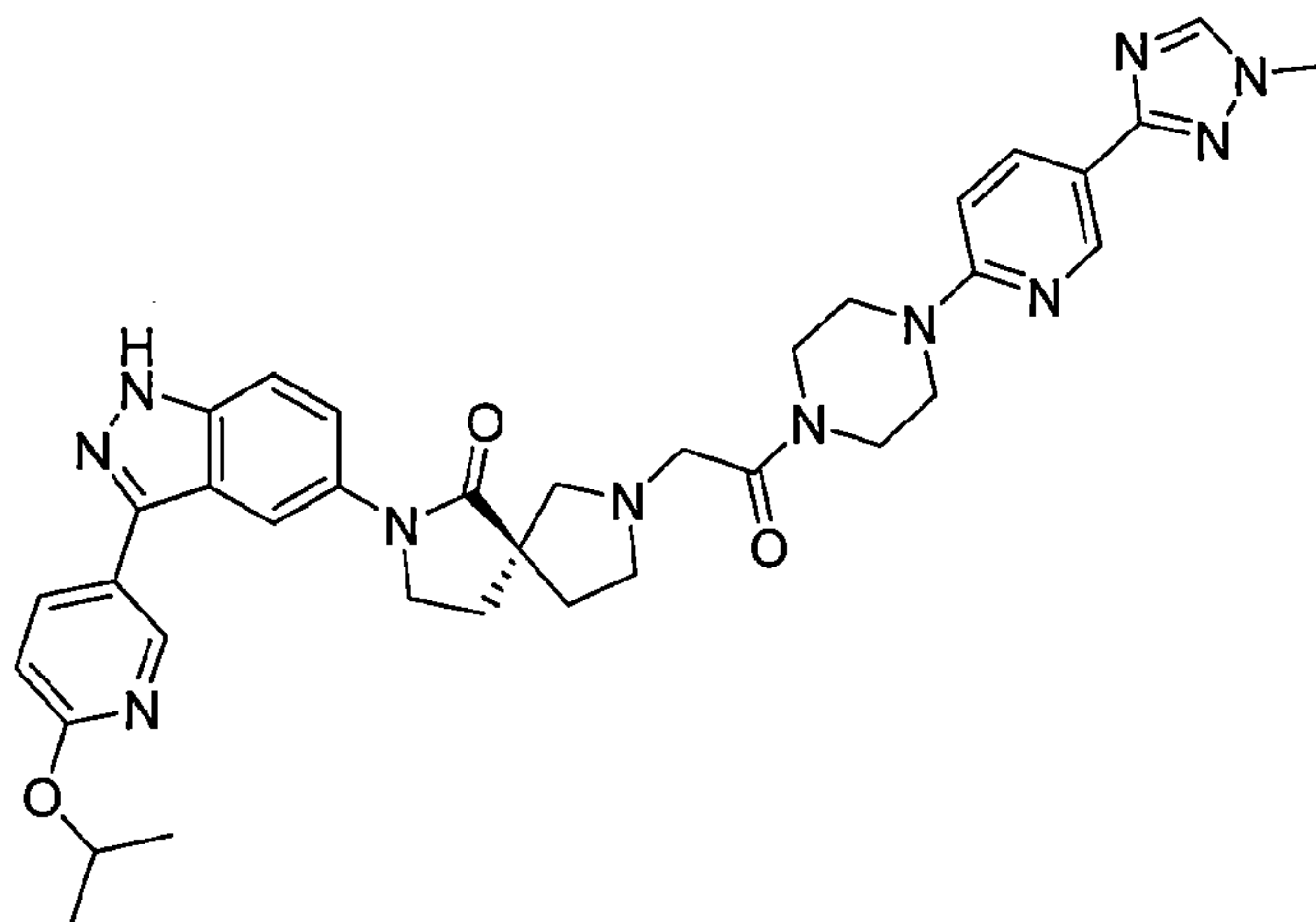
(S)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物16)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。LCMS 682.30 $[M+H]^+$ 。

實例35

(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-7-(2-(4-(5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

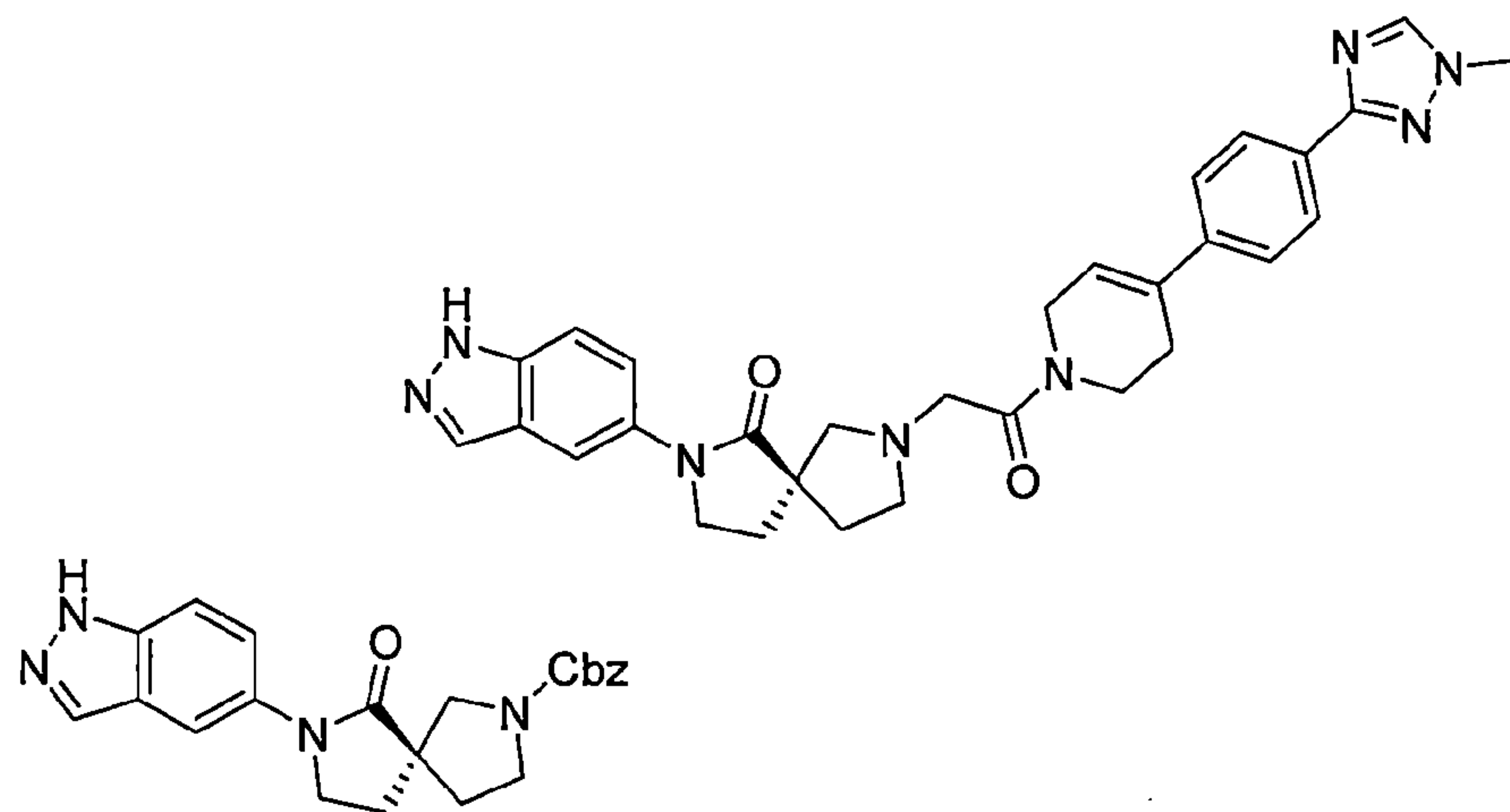


標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物5)及2-氯-1-(4-(5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(中間物49)來製備。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.27 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 9.6, 2.0

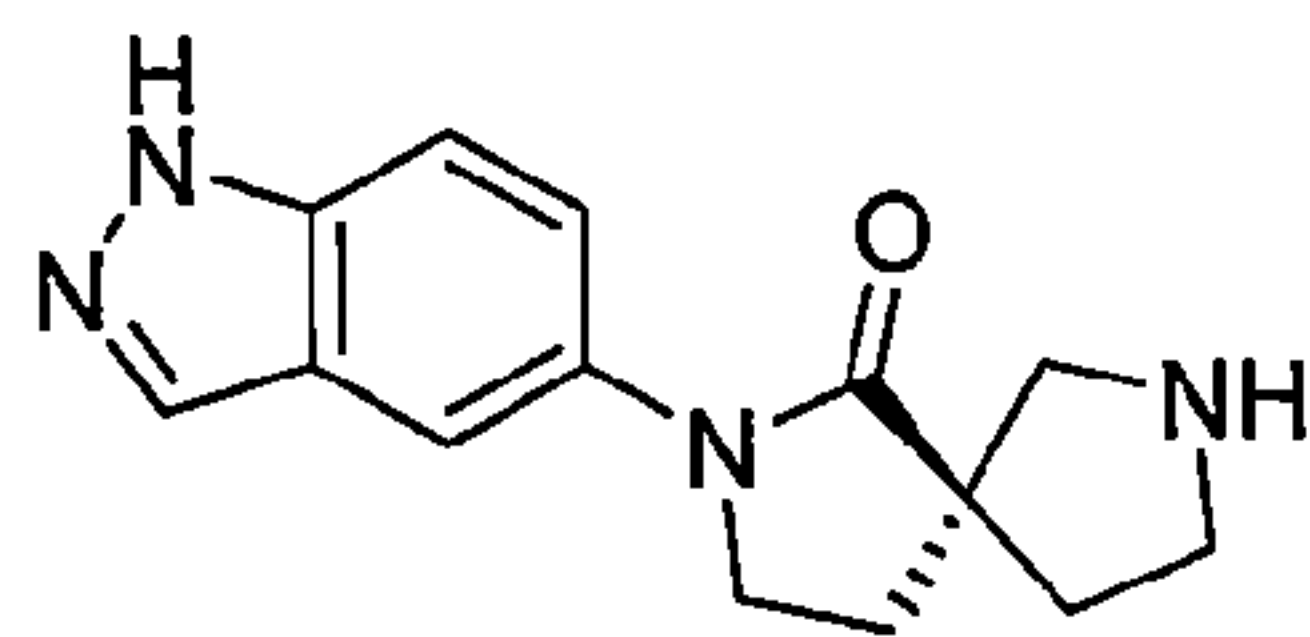
Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.96-6.87 (m, 2H), 5.36-5.29 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 5H), 3.68 -3.58 (m, 8H), 3.38 (br s, 2H), 2.93 (br s, 1H), 2.86-2.84 (m, 1H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 3H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)。LCMS: 675.43 $[M+H]^+$ 。

實例36

(*S*)-2-(1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氫雜螺[4.4]壬-1-酮

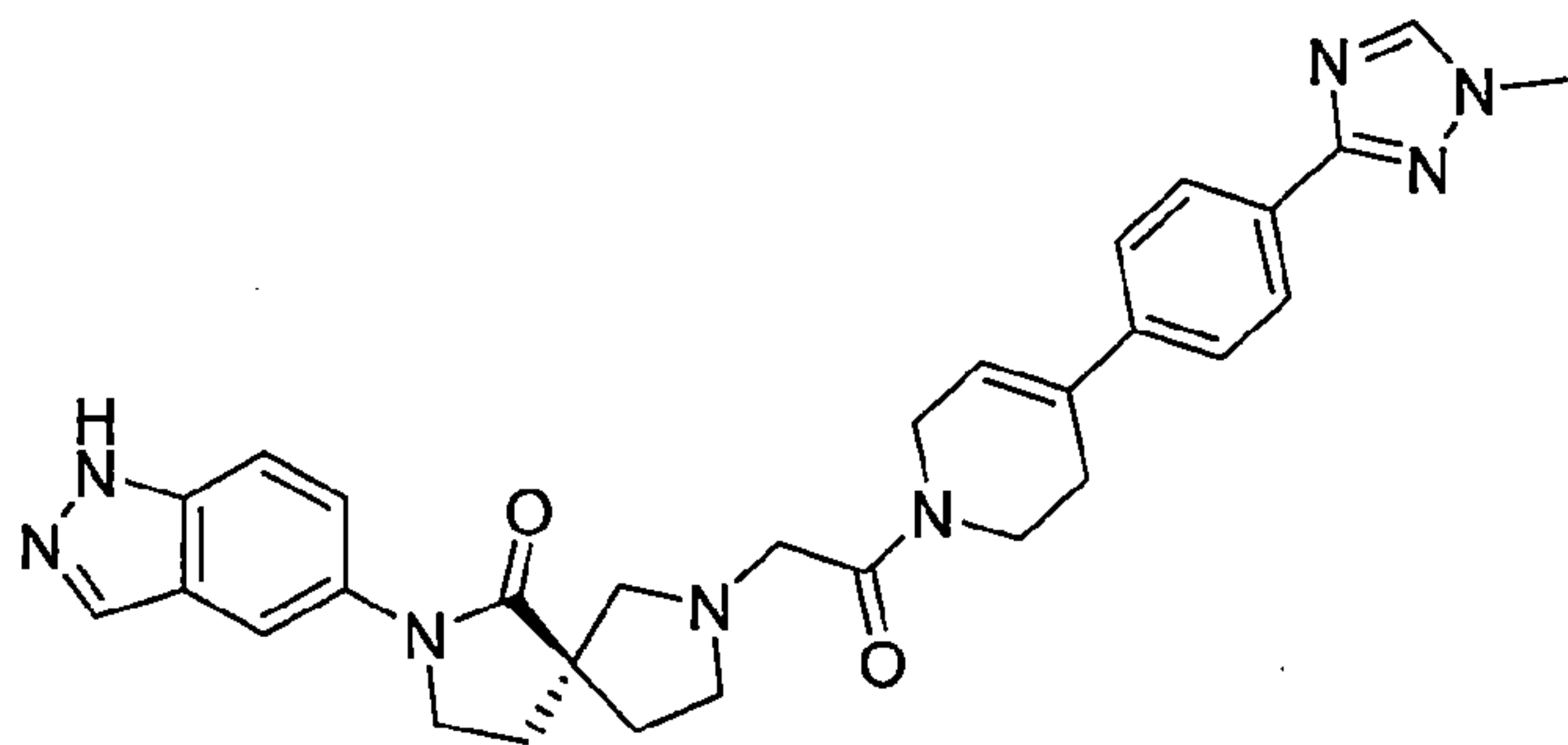


步驟1：(*R*)-7-(1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氫雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯：向(*R*) 7-(3-碘-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氫雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(中間物7) (330 mg, 0.435 mmol) 於甲醇(10 mL)中之攪拌之溶液中添加10%濕Pd/C (100 mg)。在室溫下在氫氣氛圍(60 psi)下攪拌混合物16 h。混合物經由矽藻土過濾，且濃縮有機溶離份，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(150 mg, 0.384 mmol, 產率88%)。LCMS: 391.3 $[M+H]^+$ 。



步驟2：(*S*)-2-(1H-吡啶-5-基)-2,7-二氫雜螺[4.4]壬-1-酮：向(*R*)-7-(1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氫雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸苯甲酯(150 mg, 0.384 mmol)於甲醇(10 mL)中之攪拌之溶液中添加10%濕Pd/C

(100 mg)。在室溫下在氫氣氛圍(60 psi)下攪拌混合物16 h。混合物經由矽藻土過濾，且濃縮有機溶離份，得到呈灰白色固體狀之標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.06 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.8, 9.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.83 (br t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.60 (s, 1H), 2.94-2.81 (m, 4H), 2.01-1.99 (m, 3H), 1.89-1.80 (m, 1H)。LCMS: 257.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

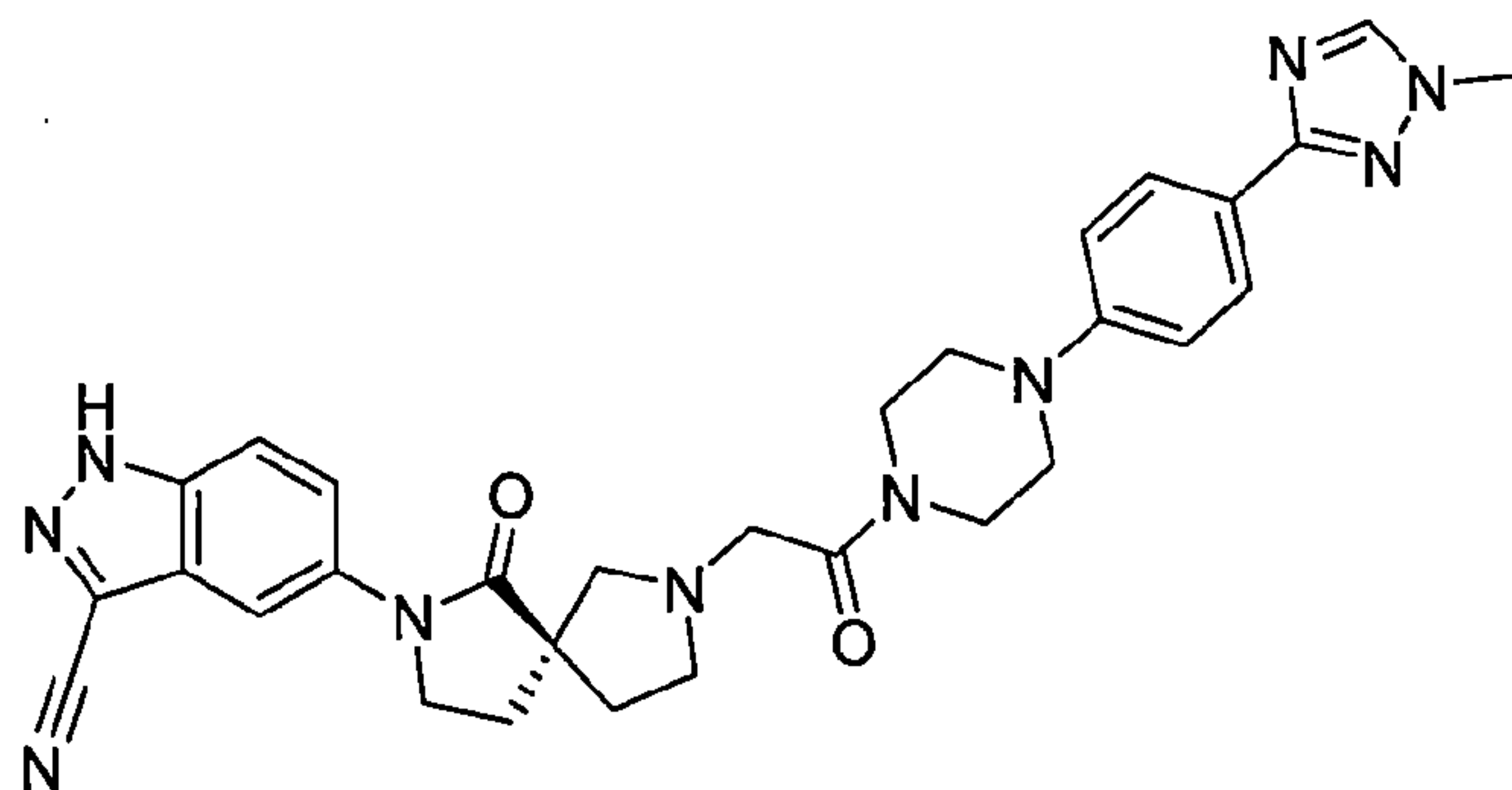


步驟3：(S)-2-(1H-吲哚啉-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮：在室溫下向(S)-2-(1H-吲哚啉-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(80 mg, 0.312 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌之溶液中添加2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(中間物31) (99 mg, 0.312 mmol)及DIPEA (241.4 mg, 1.87 mmol)。在室溫下攪拌混合物16 h。反應完成後，添加水。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取混合物。用水(10 mL)及鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。獲得之殘餘物藉由Reveleris C-18逆相管柱使用40%乙腈於甲酸水溶液(0.1%)中來純化，得到標題化合物(60 mg, 0.111 mmol, 產率36%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.07 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.88 (br d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 6.29 (br s, 1H), 4.25-4.13 (m, 2H), 3.93-3.81 (m, 6H), 3.71 (ddd, J = 6.1, 12.1, 18.0 Hz, 2H), 3.12 (br s, 4H), 2.68-2.44 (m, 3H), 2.31-2.13 (m, 3H), 1.97 (br

s, 1H) 。 LCMS: 537.3 [M+H]⁺ 。

實例37

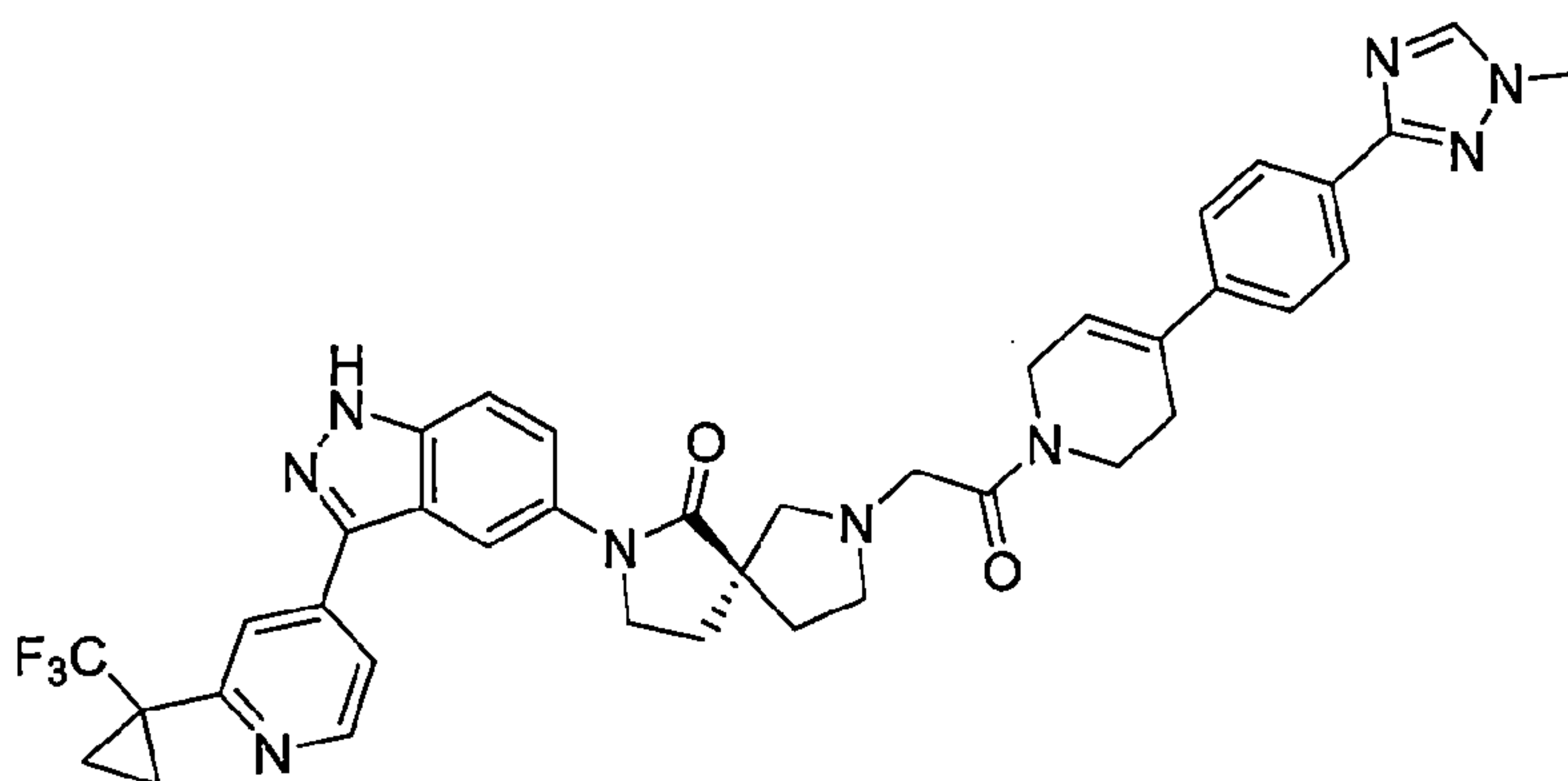
(S)-5-(7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吡啶-3-甲腈



標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-5-(1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物27)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(中間物32)來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 5H), 3.72-3.60 (m, 4H), 3.38-3.20 (m, 6H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.84-2.82 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 1H) 。 LCMS: 565.38 [M+H]⁺ 。

實例38

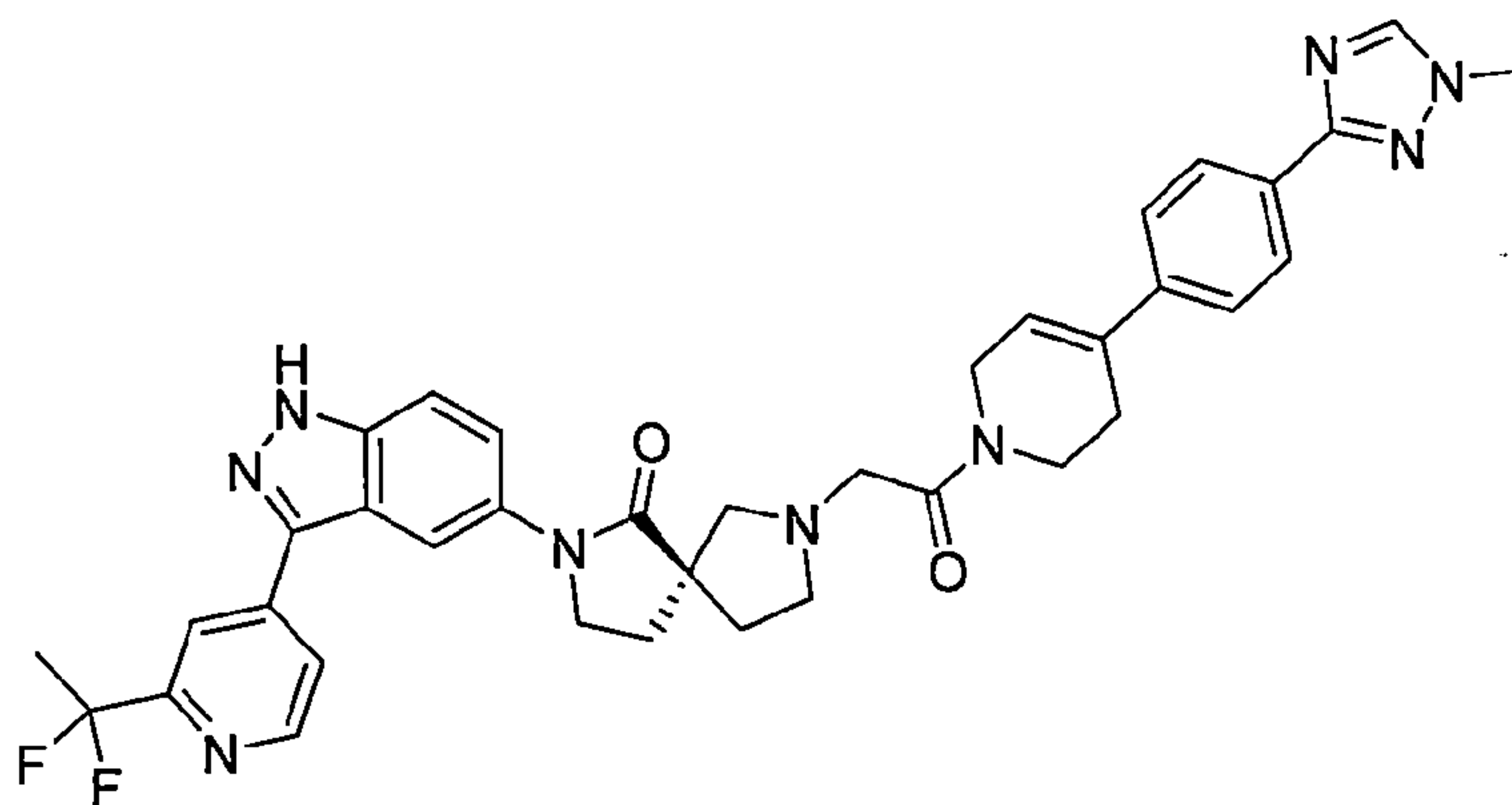
(S)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(2-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A及B使用(S)-2-(3-(2-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物18)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.64 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99-7.83 (m, 4H), 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 6.28 (br s, 1H), 4.31 (br s, 1H), 4.13 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.98-3.85 (m, 5H), 3.85-3.68 (m, 2H), 3.55-3.35 (br d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.01-2.82 (m, 2H), 2.76-2.53 (m, 4H), 2.30-2.09 (m, 3H), 1.83 (br s, 1H), 1.52-1.42 (br d, *J* = 5.9 Hz, 4H)。LCMS: 722.38 [M+H]⁺。

實例39

(S)-2-(3-(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

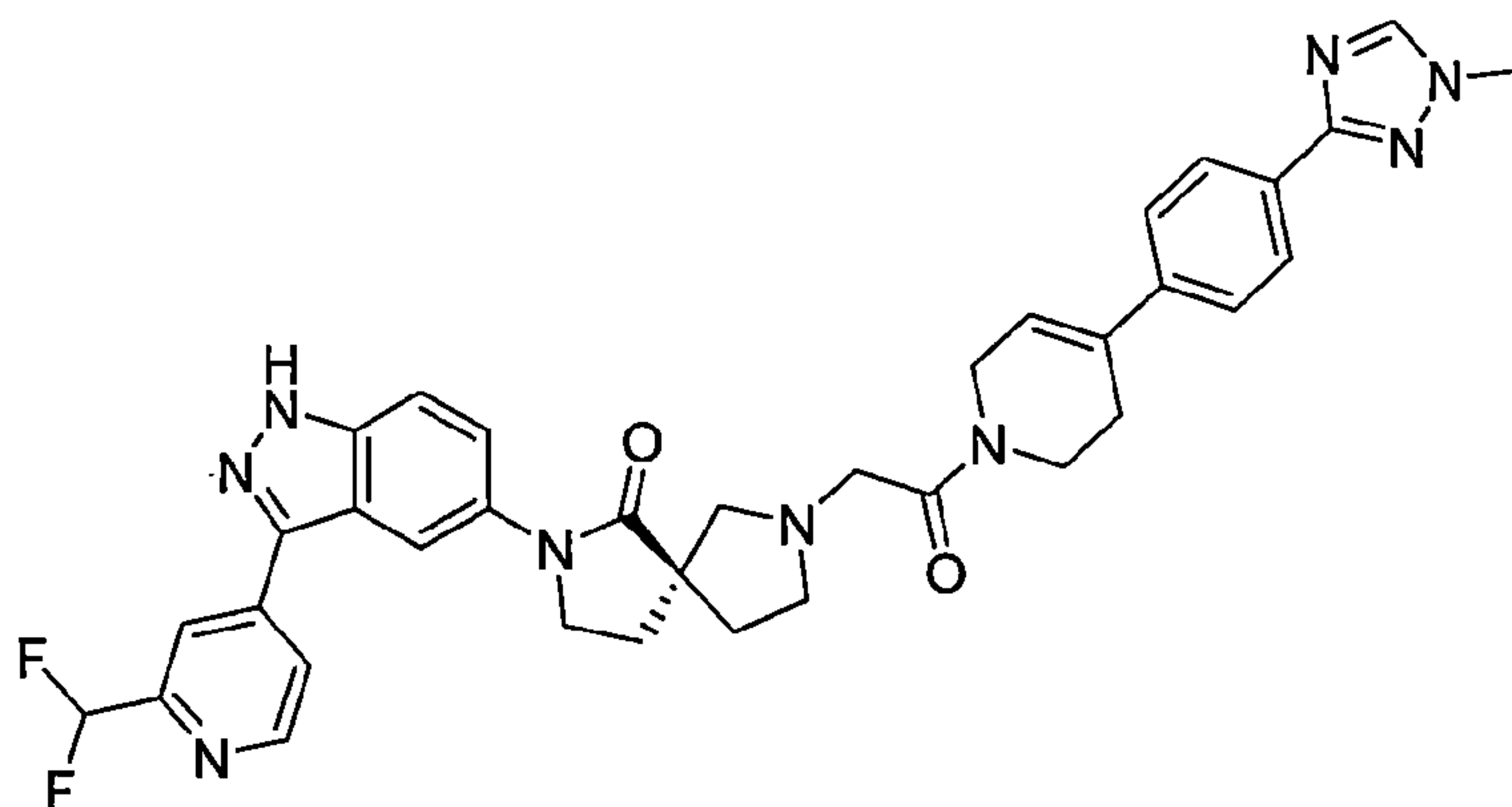


標題化合物遵循通用程序A及B使用(S)-2-(3-(2-(1,1-二氟乙基)吡

啖-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物19)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氮吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.73 (s, 1H), 8.79 (br d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.95 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.85 (br t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 6.29 (br s, 1H), 4.38-4.25 (m, 1H), 4.13 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 5H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.53-3.34 (m, 2H), 3.04-2.79 (m, 3H), 2.73-2.57 (m, 2H), 2.29-1.96 (m, 8H), 1.88-1.74 (m, 1H)。LCMS: 678.31 [M+H]⁺。

實例40

(*S*)-2-(3-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氮吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

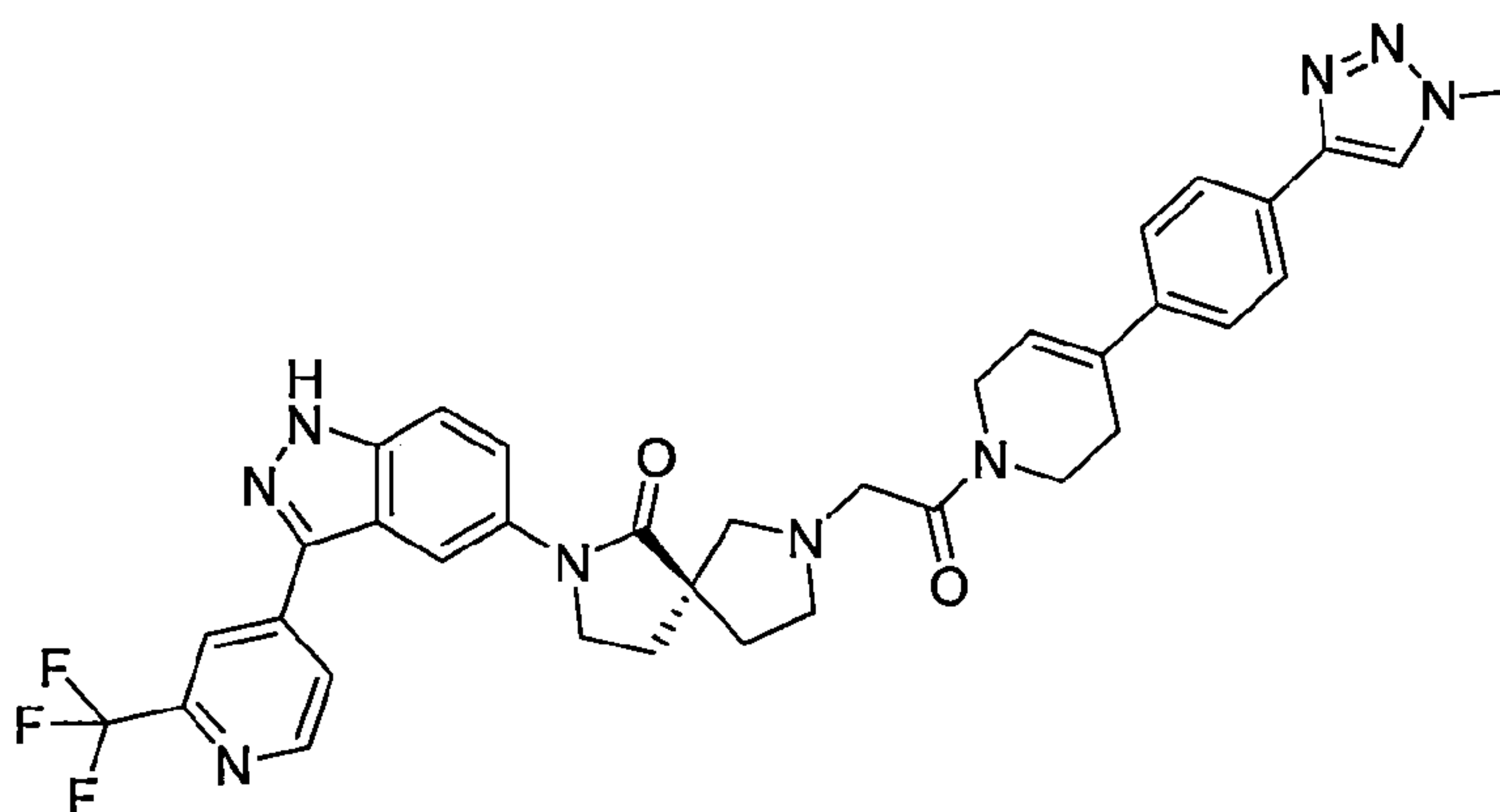


標題化合物遵循通用程序A及B使用(*S*)-2-(3-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物20)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氮吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.75 (s, 1H), 8.81 (br d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32-8.20 (m, 2H), 8.16 (br d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.96 (br d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.86 (br t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (br d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.06

(t, $J = 55$ Hz, 1H), 6.29 (br s, 1H), 4.39-4.05 (m, 2H), 4.00-3.85 (br m, 5H), 3.85-3.62 (m, 2H), 3.52-3.36 (m, 2H), 3.02-2.80 (m, 2H), 2.65-2.55 (br m, 4H), 2.30-2.05 (br m, 3H), 1.90-1.62 (br m, 1H) 。 LCMS: 664.38 $[M+H]^+$ 。

實例41

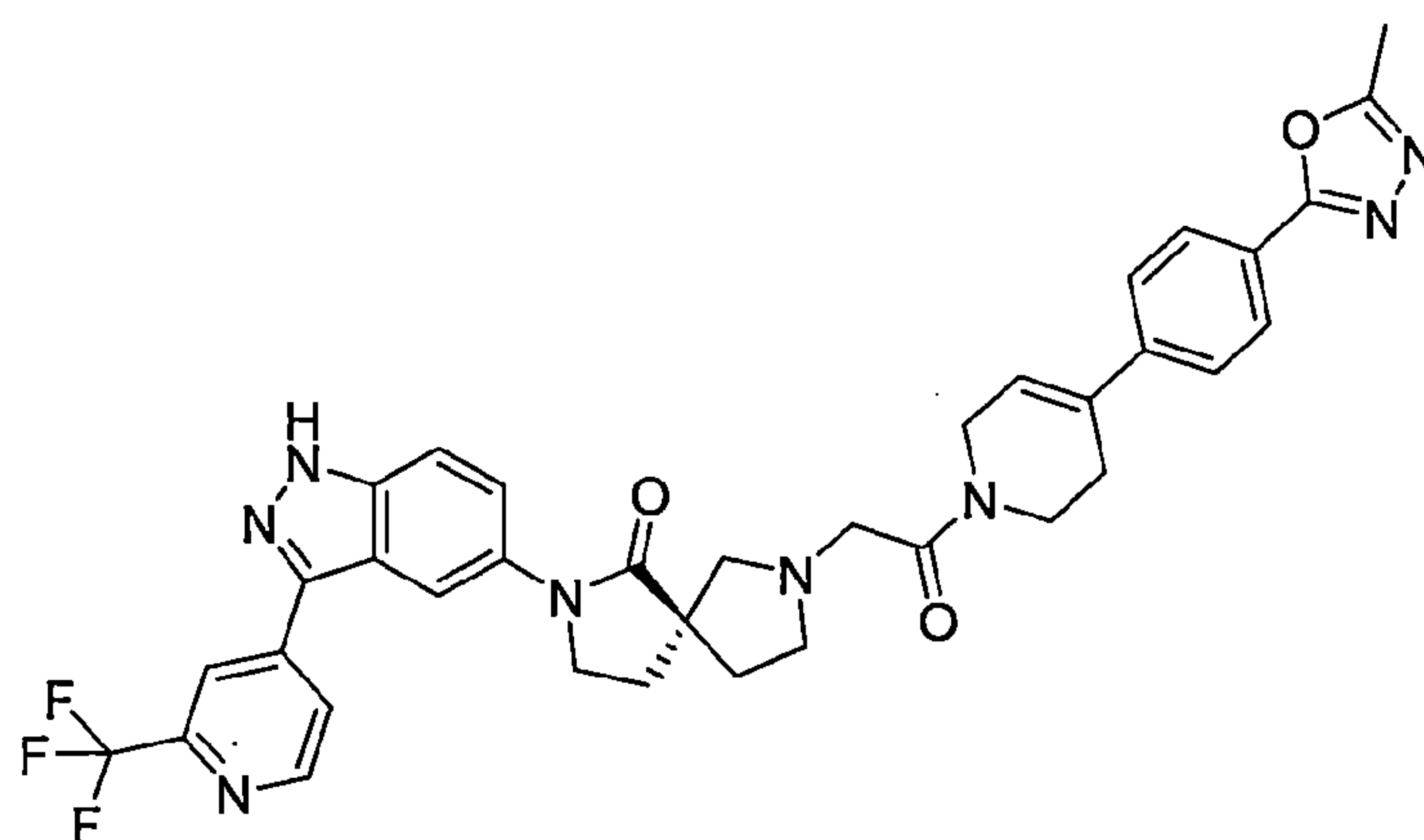
(*S*)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氫雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(*S*)-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氫雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物9)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(中間物38)來製備。LCMS: 682.30 $[M+H]^+$ 。

實例42

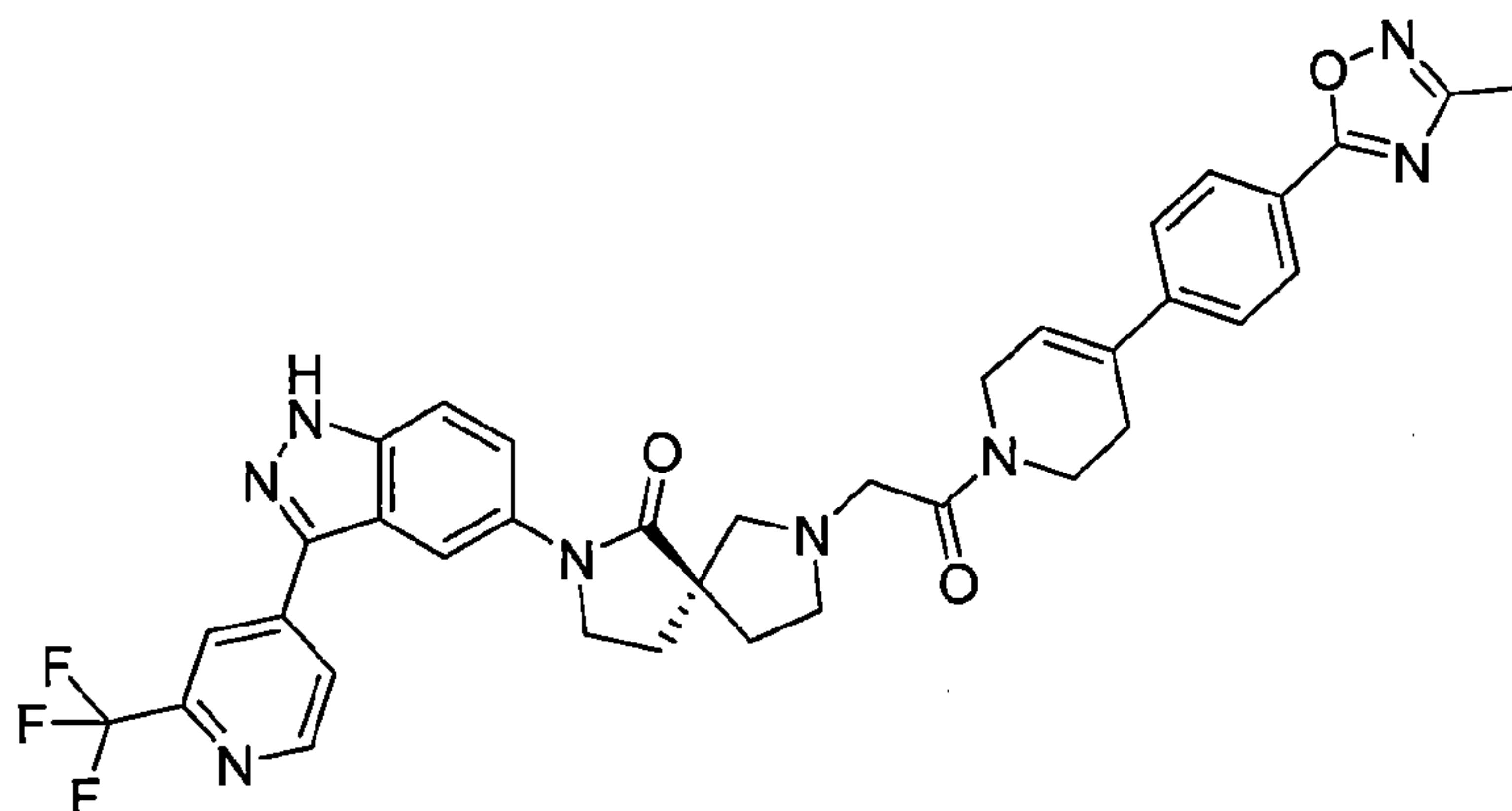
(*S*)-7-(2-(4-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氫雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氫雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物9) and 2-氯-1-(4-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(中間物36)來製備。LCMS: 683.20 $[M+H]^+$ 。

實例43

(S)-7-(2-(4-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氫雜螺[4.4]壬-1-酮

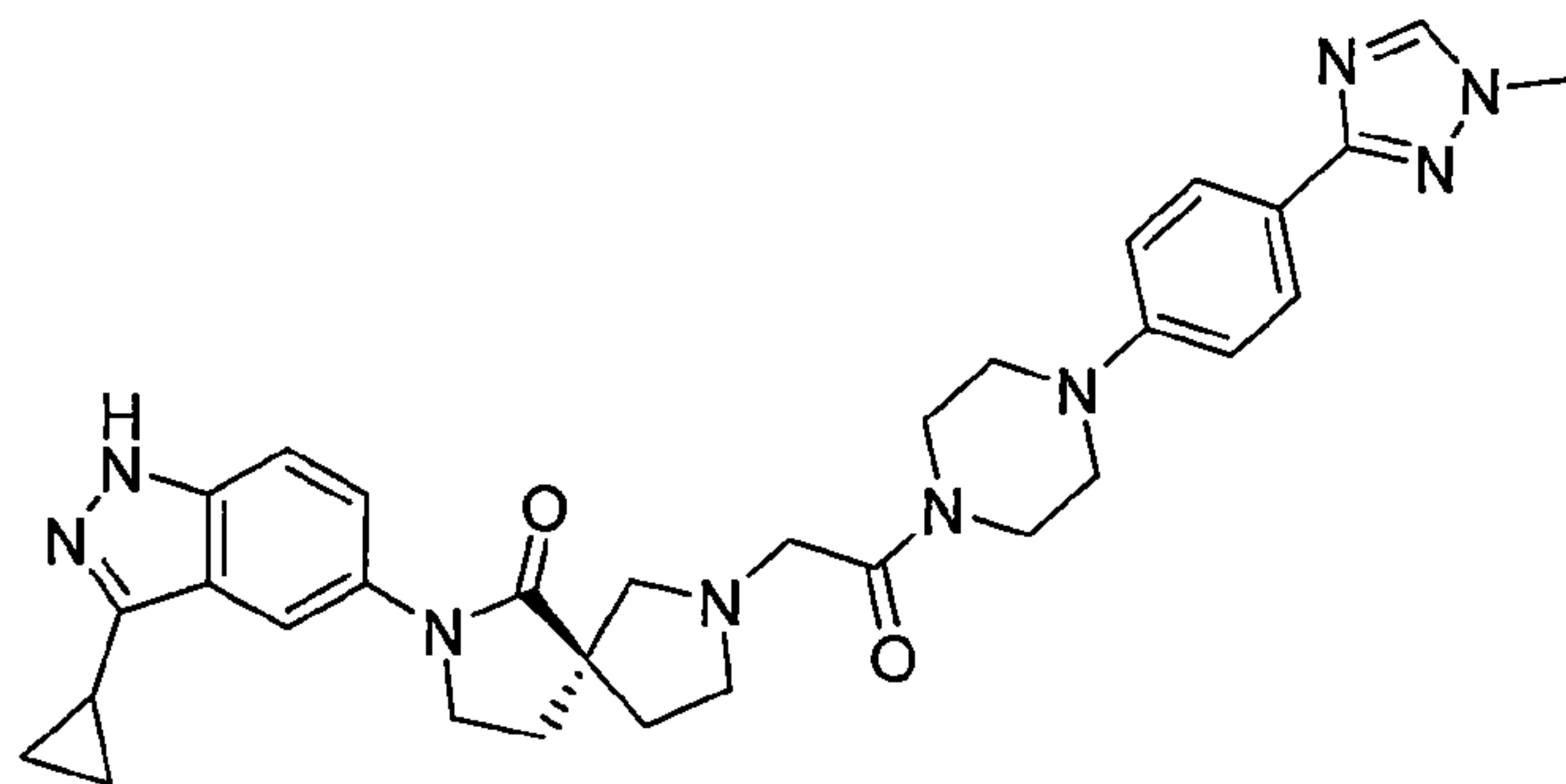


標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氫雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物9)及2-氯-1-(4-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物48)來製備。LCMS: 683.30 $[M+H]^+$ 。

實例44

(S)-2-(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-

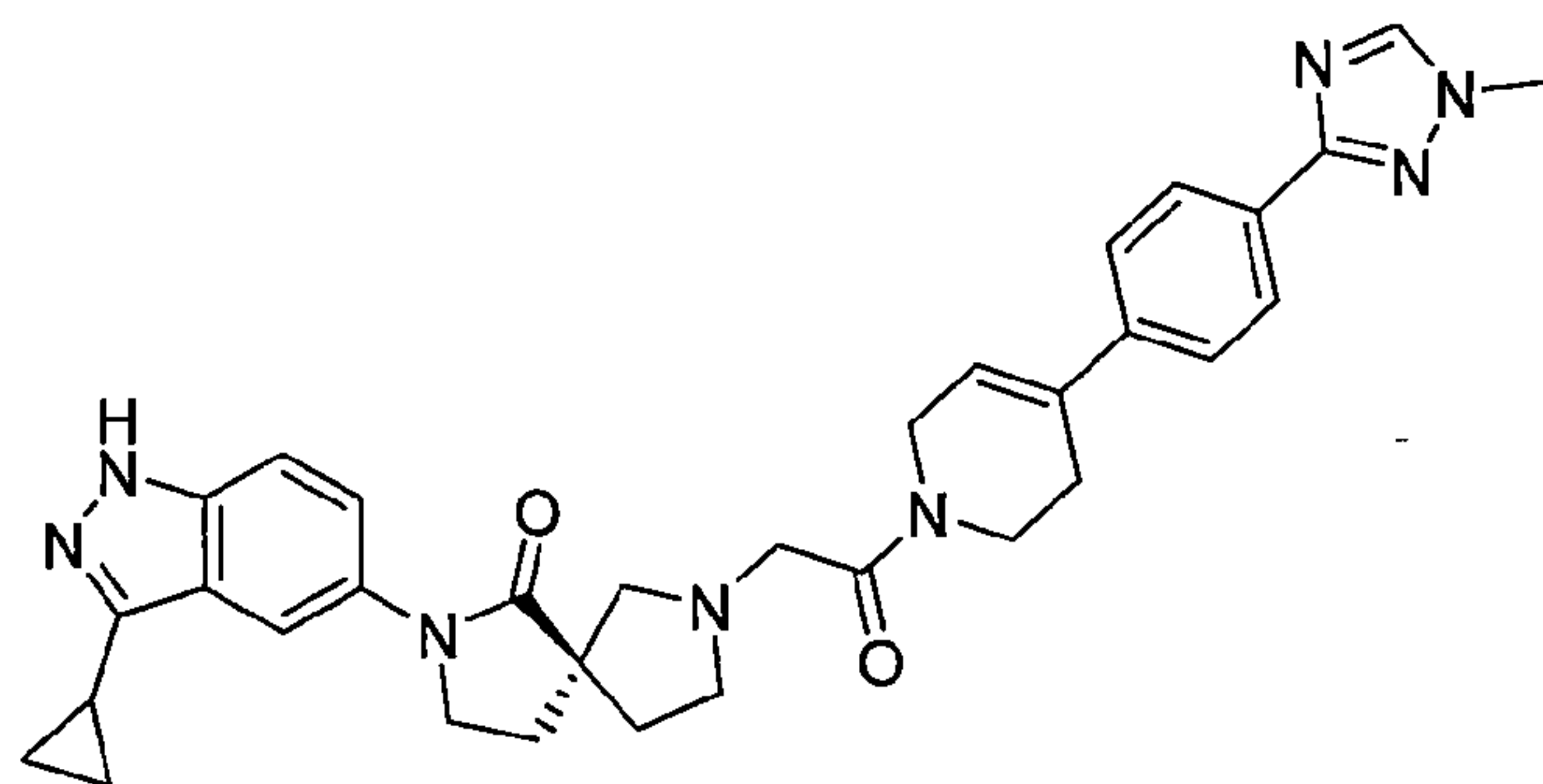
基)苯基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A使用(S)-2-(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物26)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(中間物32)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.89-7.81 (m, 3H), 7.66 (dd, *J* = 1.7, 9.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.72 (br s, 2H), 3.61 (br s, 2H), 3.39 (br s, 2H), 3.30-3.15 (m, 5H), 2.94 (br d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.84 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.28-2.03 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.02-0.88 (m, 4H)。LCMS: 580.40 [M+H]⁺。

實例45

(S)-2-(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

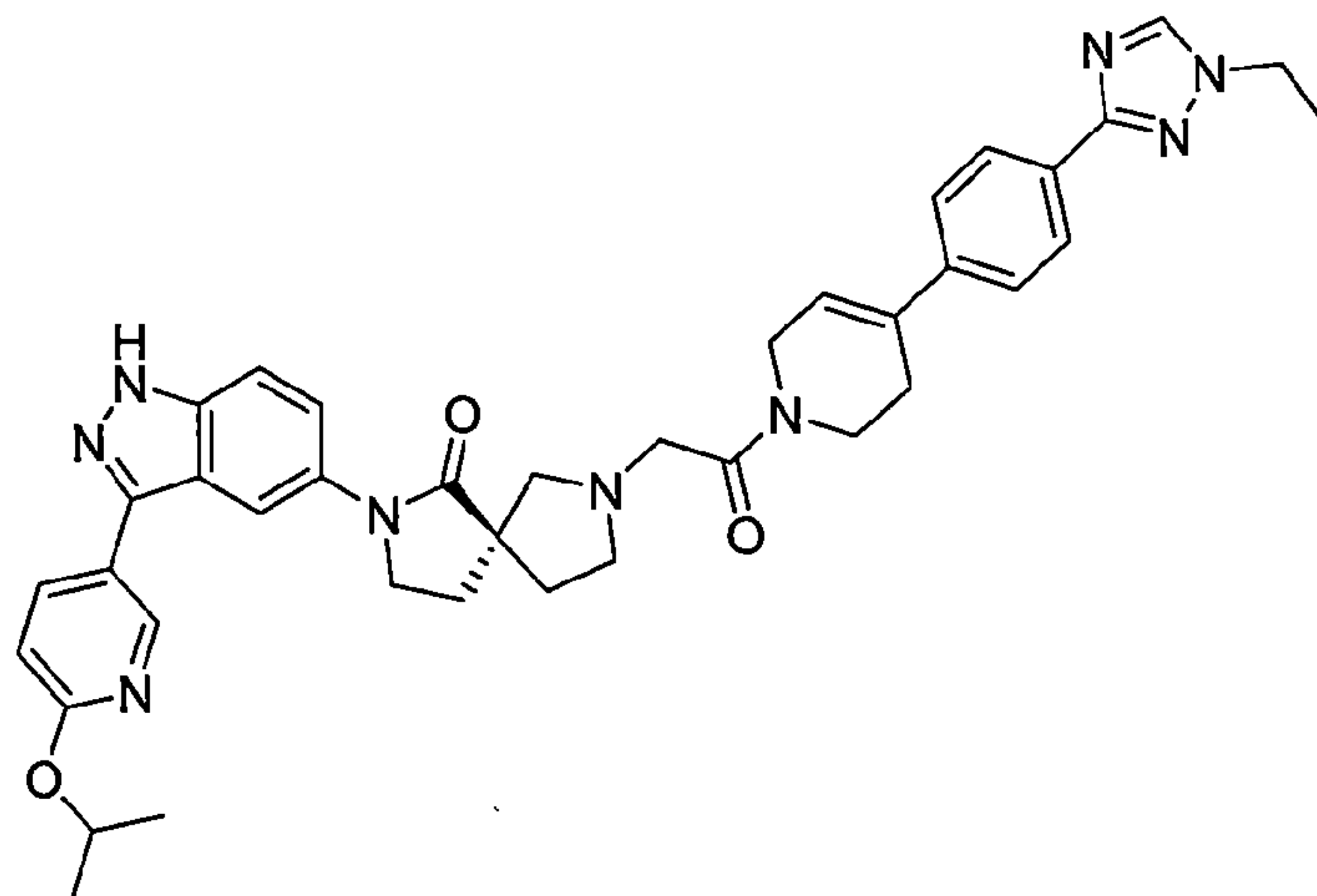


標題化合物遵循通用程序A使用(S)-2-(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物26)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.53 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (br d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (br s, 1H), 4.31 (br s, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88-3.69 (m, 4H), 3.52-3.37 (m, 2H), 2.99-2.78 (m, 3H), 2.74-2.56 (m, 3H), 2.30-2.09 (m, 4H), 1.82 (m, 1H), 1.01-0.88 (m, 4H) 。 LCMS: 577.40 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例46

(*S*)-7-(2-(4-(4-(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

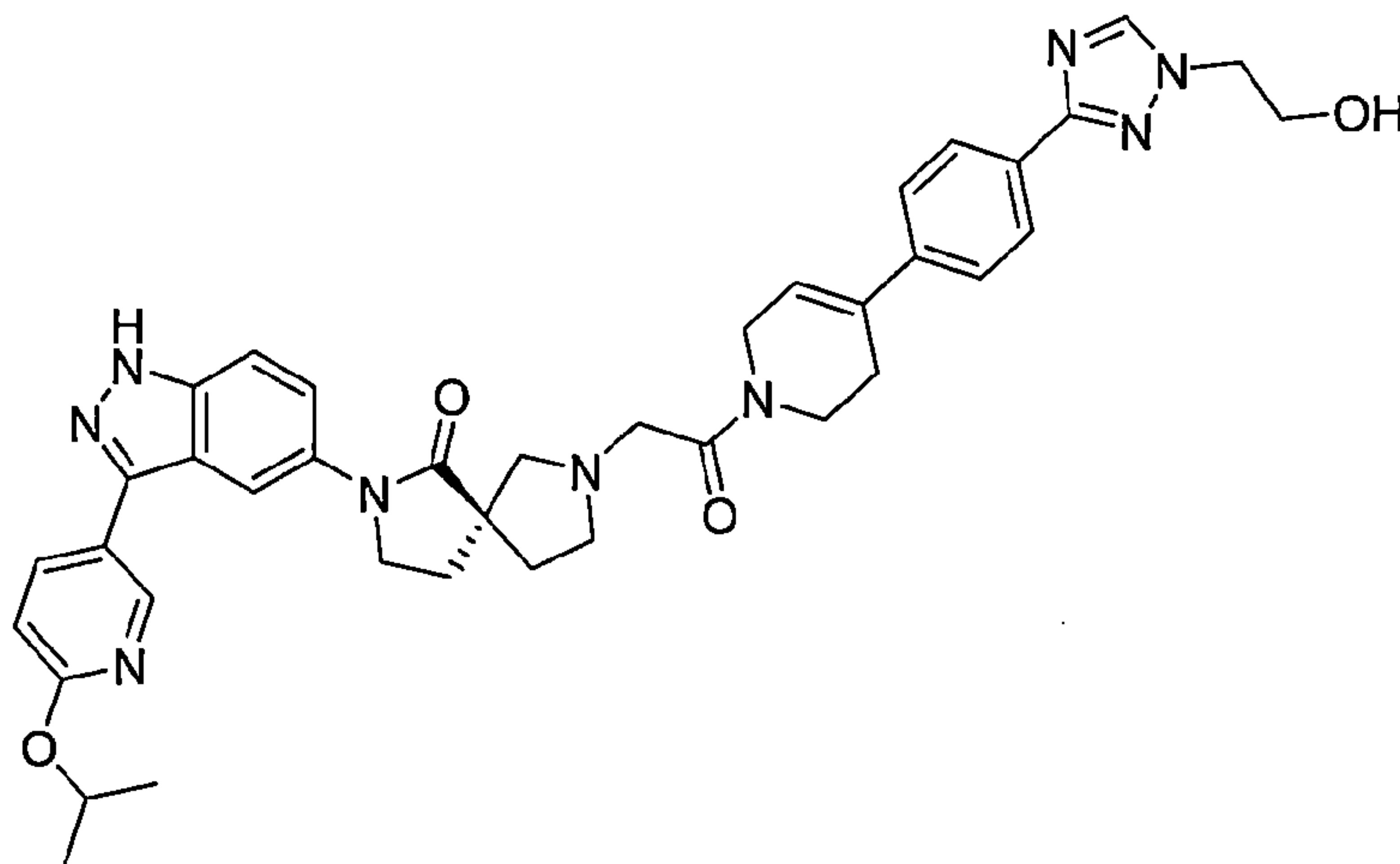


標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(*S*)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物5)及2-氯-1-(4-(4-(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物50)來製備。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.25 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (br d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.77 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (br dd, J = 8.8, 12.5 Hz, 3H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (br s, 1H), 5.33 (td, J = 6.0, 12.3 Hz, 1H), 4.35-4.08 (m, 4H), 4.00-3.63 (m, 4H), 3.40 (br d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.02-2.80 (m, 2H), 2.74-2.55 (m, 4H),

2.32-2.03 (m, 3H), 1.81 (br s, 1H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H) 。 LCMS: 686.43 $[M+H]^+$ 。

實例47

(*S*)-7-(2-(4-(4-(1-(2-羥乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

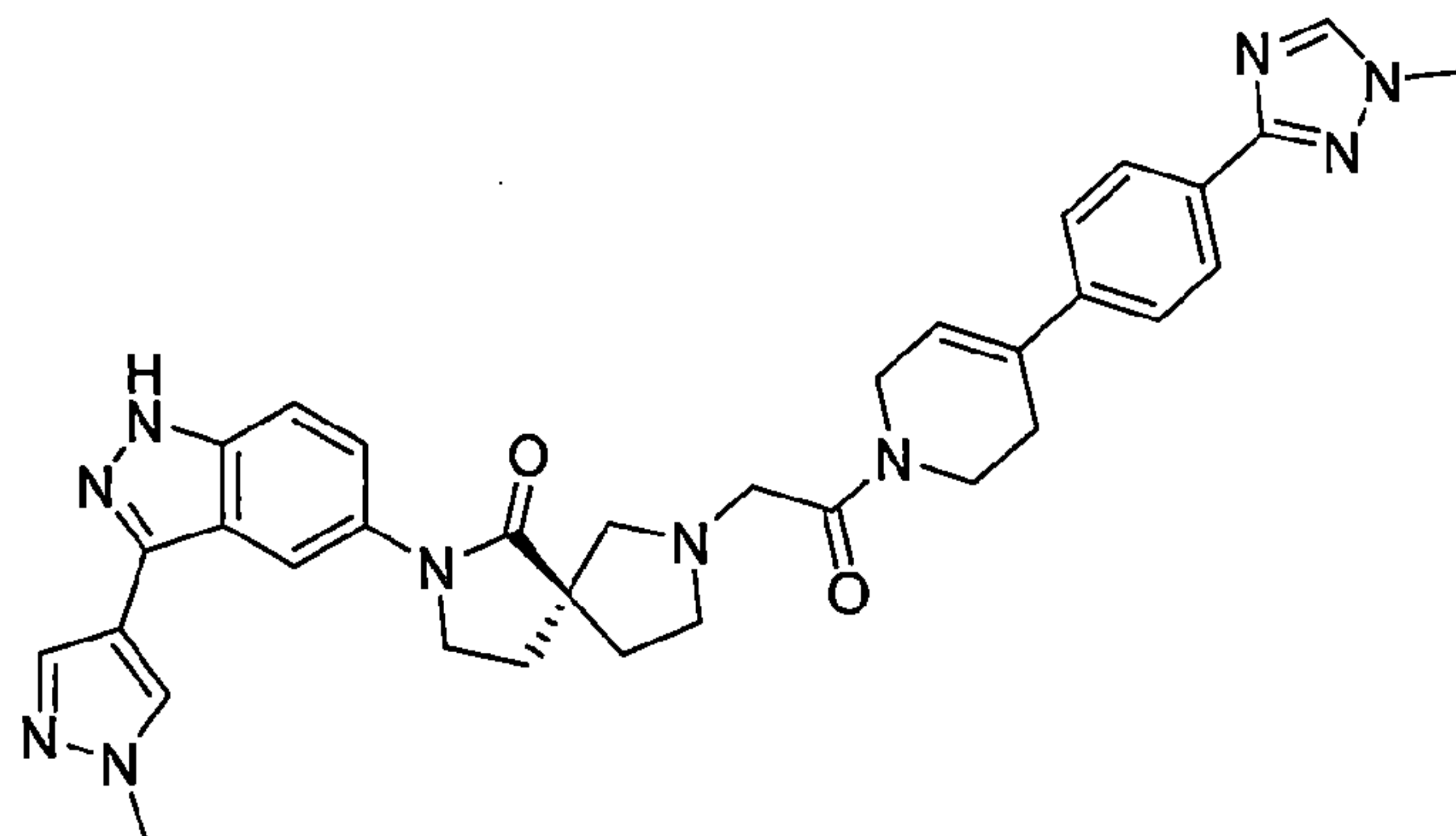


標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(*S*)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物5)及2-氯-1-(4-(4-(1-(2-羥乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物51)來製備。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.27 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 2.4$, 8.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (br d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.76 (br t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.29 (br s, 1H), 5.33 (td, $J = 6.1$, 12.2 Hz, 1H), 5.00 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.25 (br t, $J = 5.4$ Hz, 3H), 4.14 (br s, 1H), 3.91 (br d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.83-3.62 (m, 8H), 3.00 (br s, 3H), 2.73-2.57 (m, 1H), 2.30-2.09 (m, 3H), 1.89 (br d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 1.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H) 。 LCMS: 702.44 $[M+H]^+$ 。

實例48

(*S*)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-

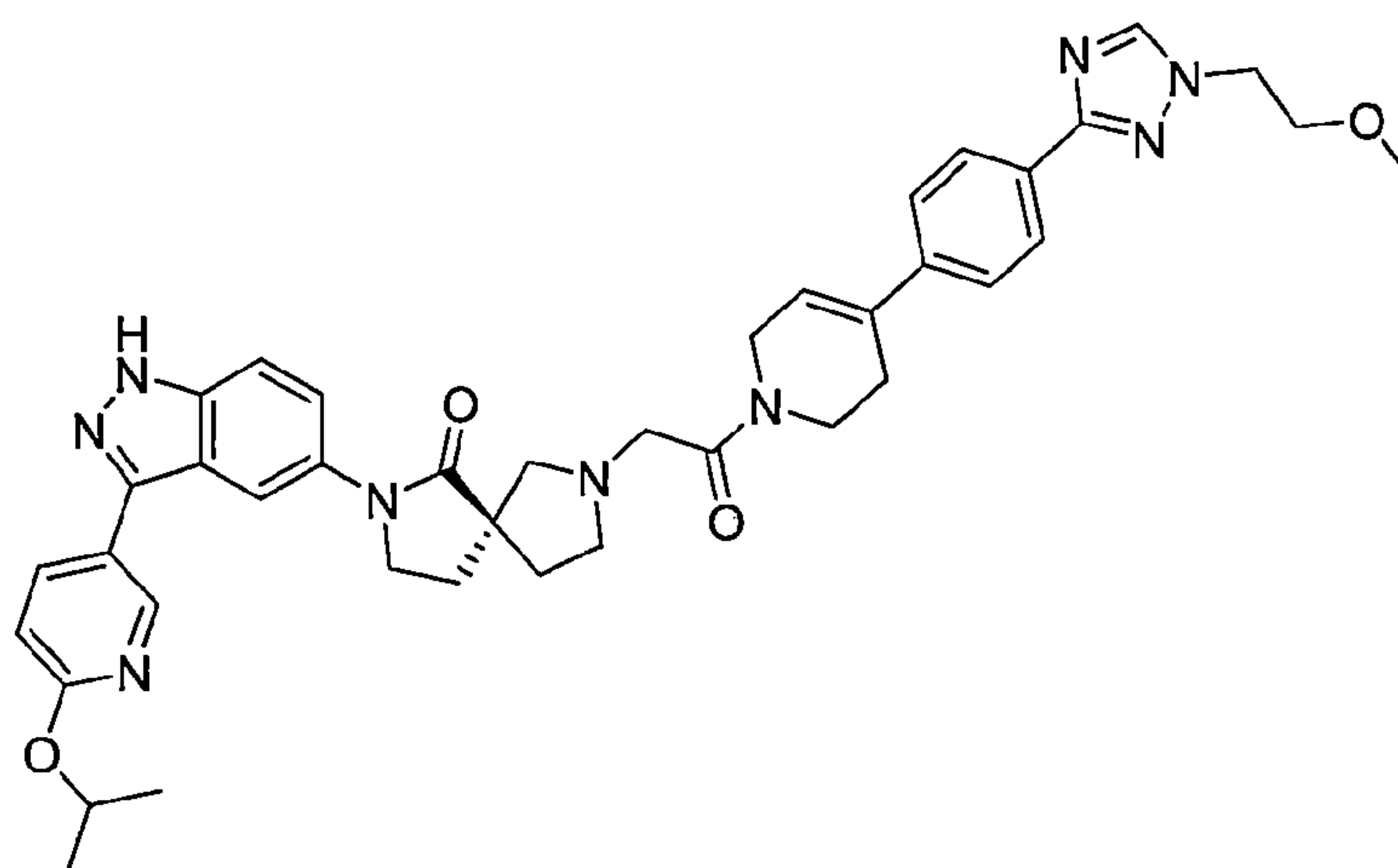
基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A及B使用(S)-2-(3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物25)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.94 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 4H), 7.82-7.73 (m, 1H), 7.53 (br t, *J* = 9.4 Hz, 3H), 6.29 (br s, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.14 (br s, 1H), 3.93 (d, *J* = 5.1 Hz, 8H), 3.80-3.62 (m, 2H), 3.45 (br s, 2H), 3.04-2.81 (m, 2H), 2.76-2.54 (m, 4H), 2.30-2.05 (m, 3H), 1.85 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H)。LCMS: 617.41 [M+H]⁺。

實例49

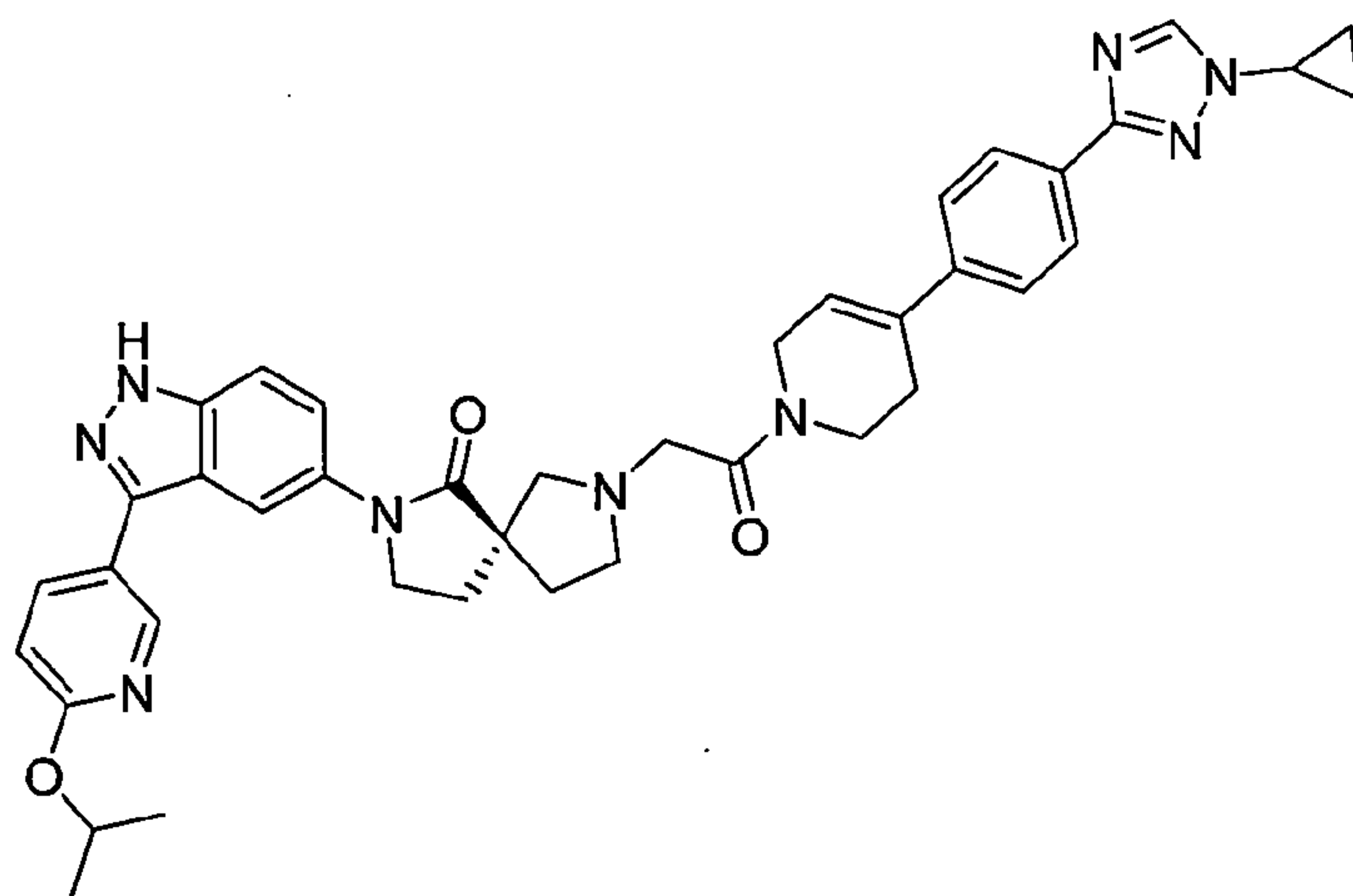
(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吲唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物5)及2-氯-1-(4-(4-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物52)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.24 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.76 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.56 (br dd, *J* = 8.8, 15.2 Hz, 3H), 6.89 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (br s, 1H), 5.33 (td, *J* = 5.9, 12.1 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.31 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.13 (br s, 1H), 3.97-3.83 (m, 2H), 3.81-3.61 (m, 5H), 3.40 (br d, *J* = 11.7 Hz, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.00-2.76 (m, 2H), 2.65 (br d, *J* = 16.6 Hz, 2H), 2.27-2.03 (m, 3H), 1.81 (br dd, *J* = 6.1, 12.0 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。LCMS: 716.47 [M+H]⁺。

實例50

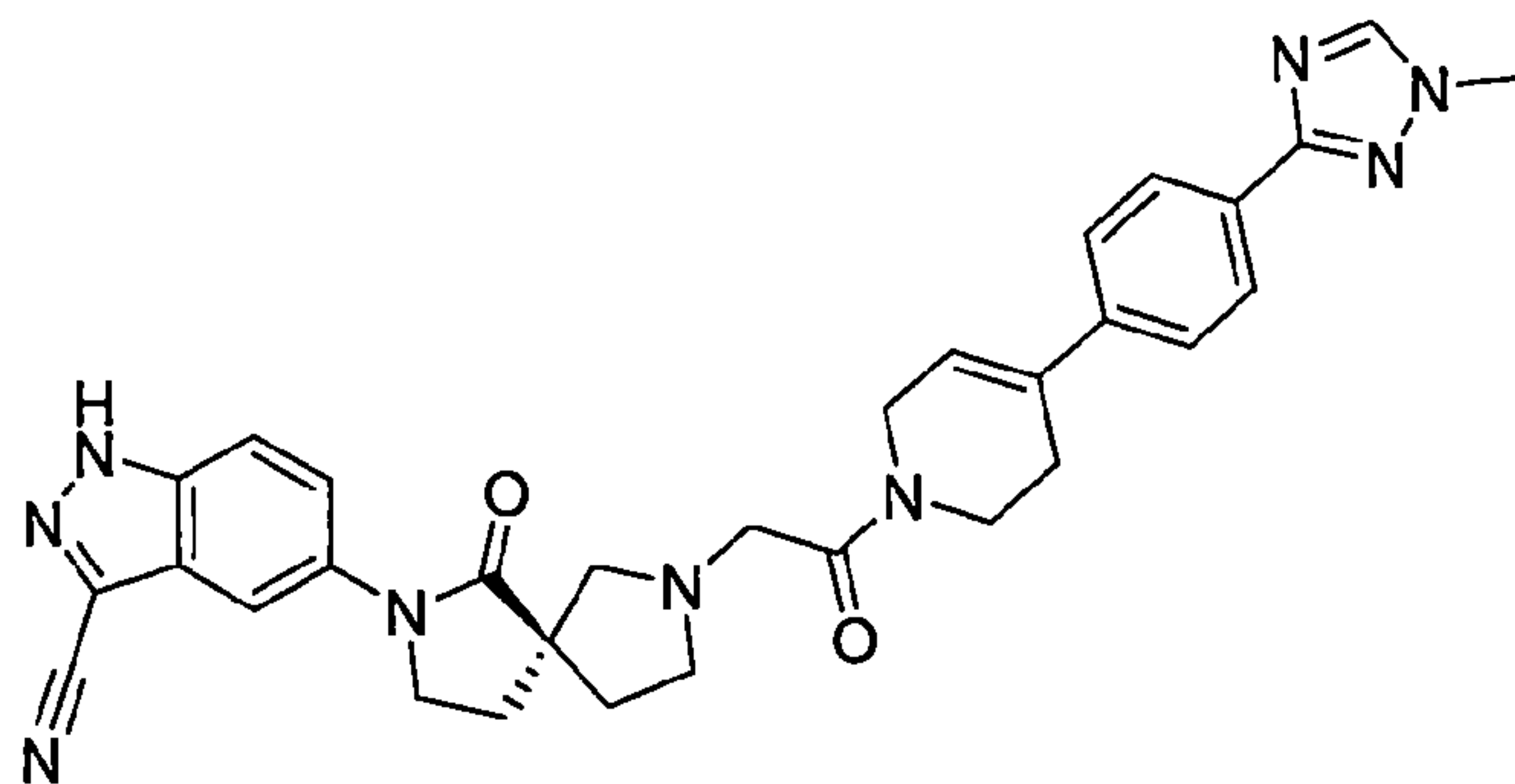
(S)-7-(2-(4-(4-(1-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氫雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物5)及2-氯-1-(4-(4-(1-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物53)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.21 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.38-5.30 (m, 1H), 4.30-4.12 (m, 2H), 3.95-3.60 (m, 5H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 3H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.33 (d, 6H), 1.15-1.02 (m, 4H)。LCMS: 698.48 [M+H]⁺。

實例51

(S)-5-(7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-2,7-二氫雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吡唑-3-甲腈

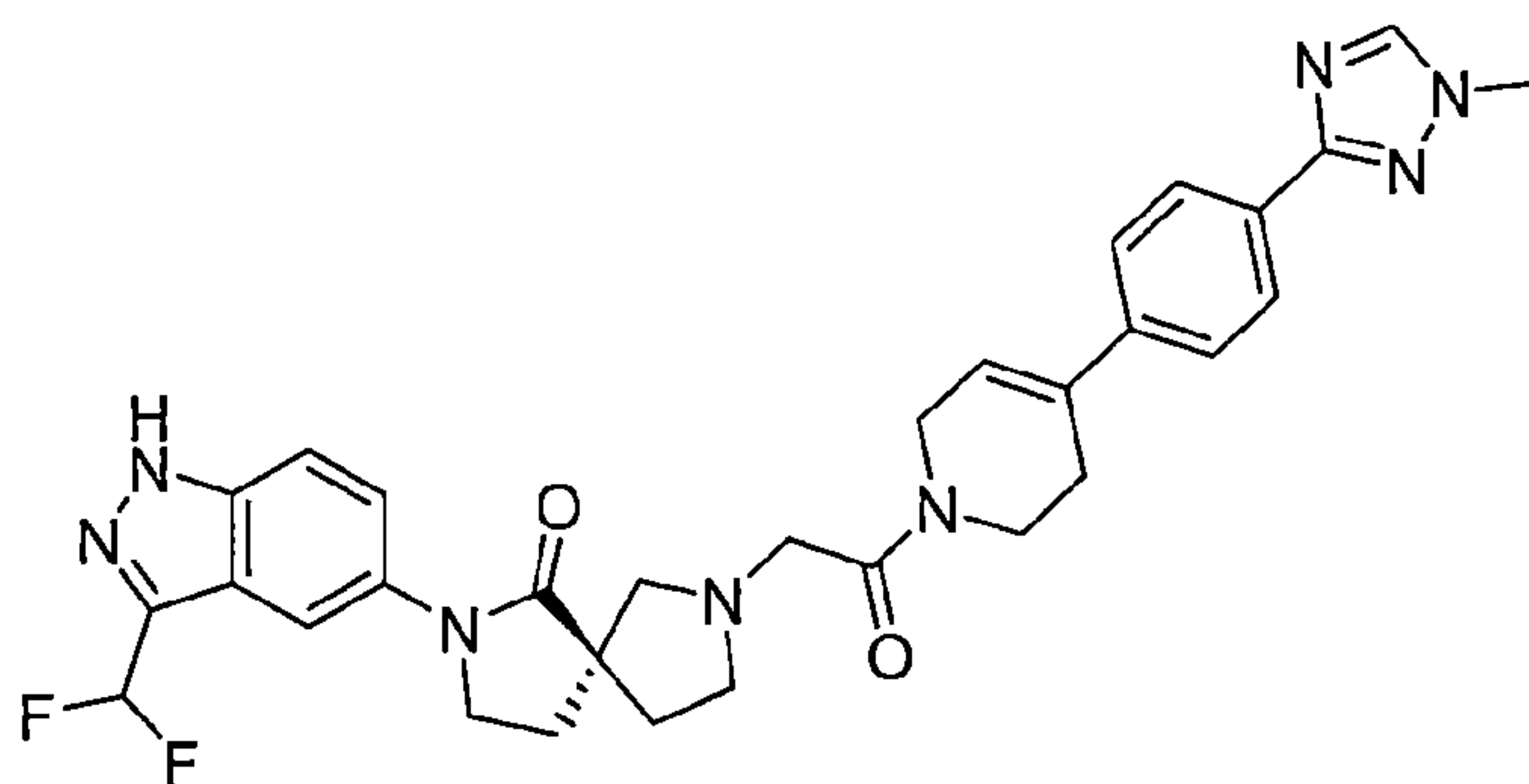


標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-5-(1-側氧基-2,7-二氫

雜螺[4.4]壬-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(中間物27)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.36 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.01-7.95 (m, 4H), 7.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.29 (br s, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.92-3.67 (m, 7H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.98-2.80 (m, 3H), 2.72-2.60 (m, 3H), 2.25-2.08 (m, 3H), 1.87-1.76 (m, 1H)。LCMS: 562.41 [M+H]⁺。

實例52

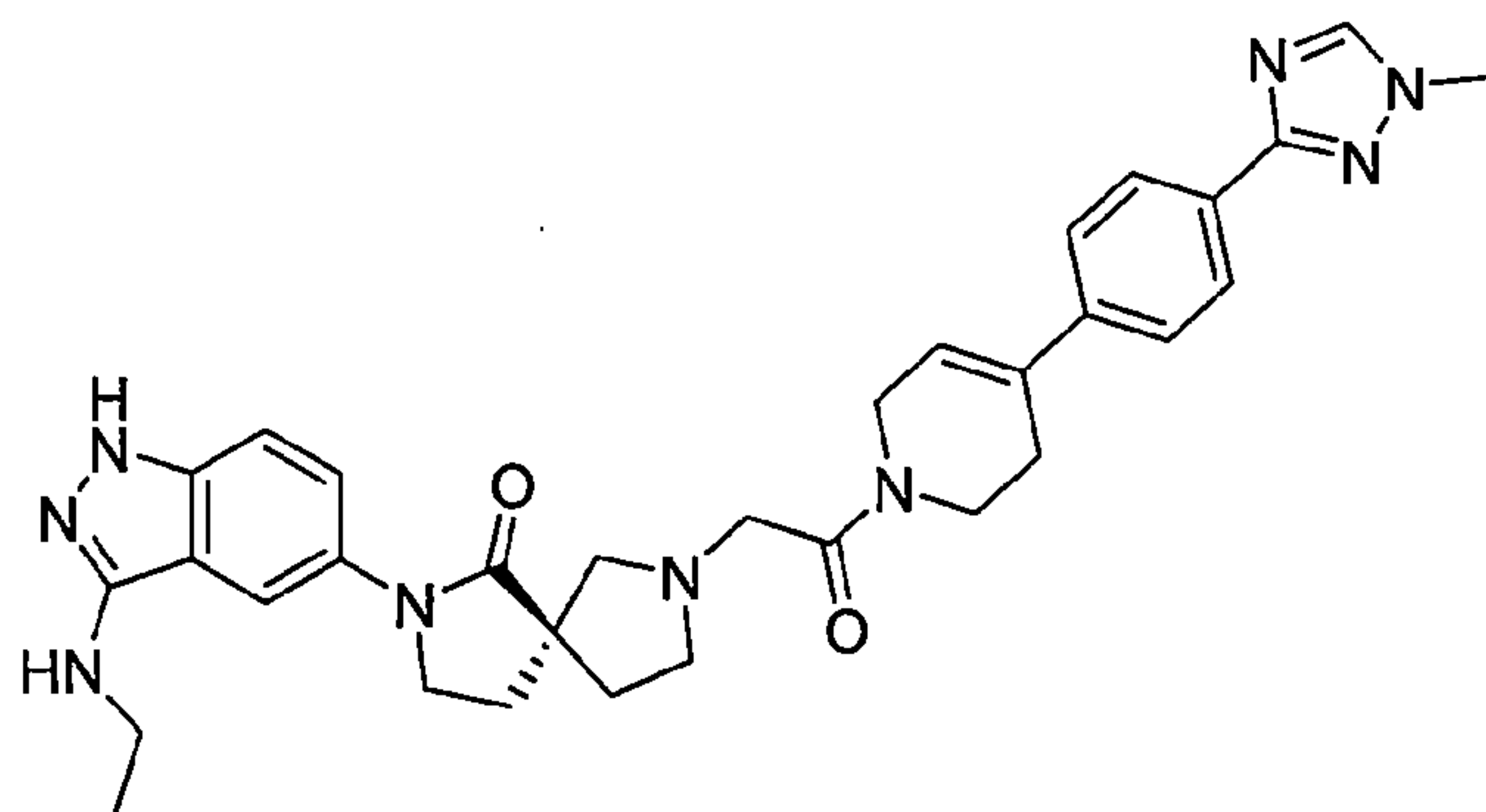
(S)-2-(3-(二氟甲基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(二氟甲基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物29)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.60 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 3H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.33 (bt, *J* = 54.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.30-4.12 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90-3.70 (m, 4H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.99-2.80 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 3H), 2.28-2.10 (m, 4H), 1.90-1.75 (m, 1H)。LCMS: 587.42 [M+H]⁺。

實例 53

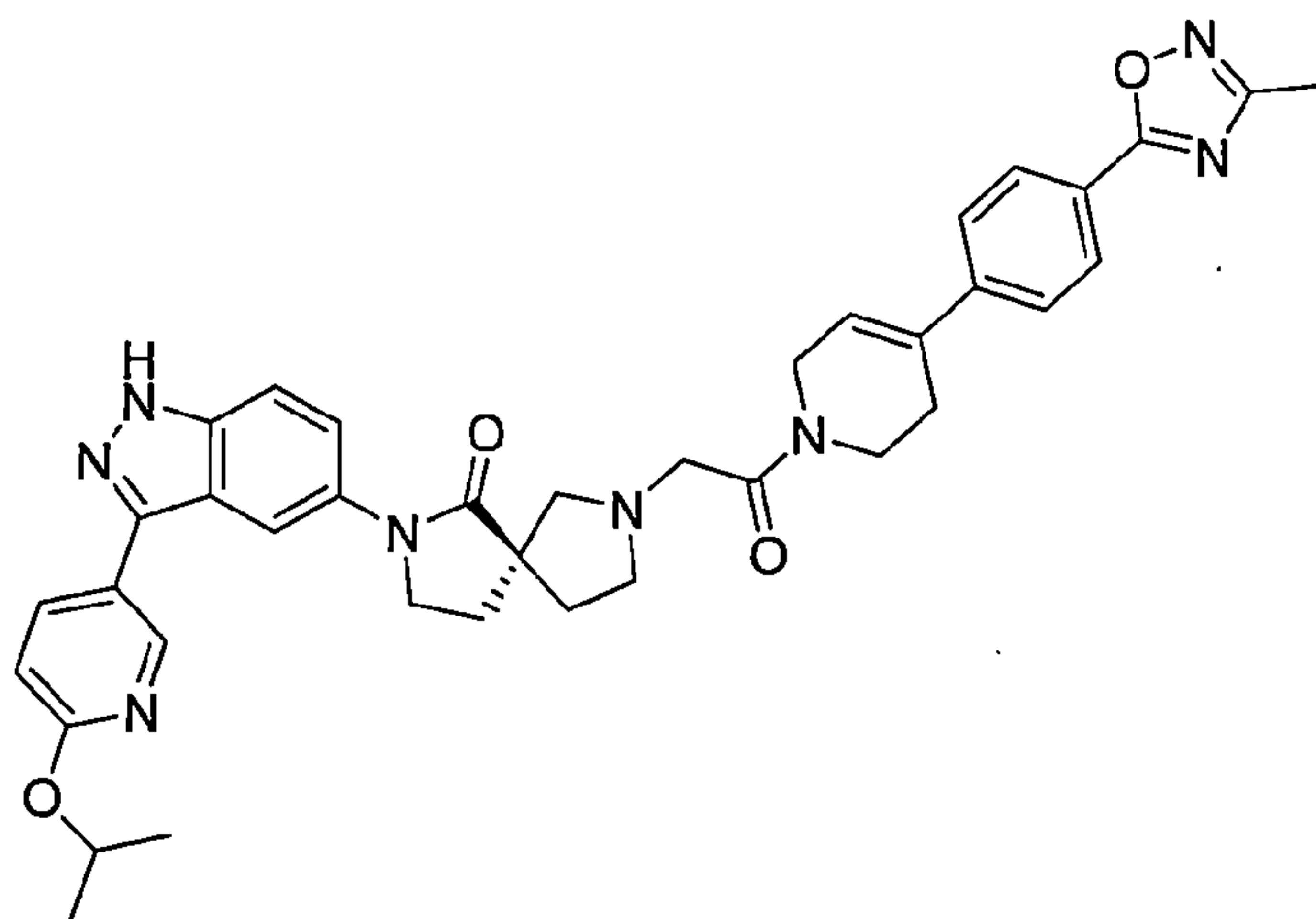
(S)-2-(3-(乙胺基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(乙胺基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物28)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.34 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.65-7.50 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.87-5.82 (m, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.13 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83-3.67 (m, 5H), 3.57-3.37 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.04-2.80 (m, 3H), 2.64 (br d, *J* = 19.6 Hz, 2H), 2.26-2.04 (m, 3H), 1.81 (br s, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。LCMS: 580.34 [M+H]⁺。

實例 54

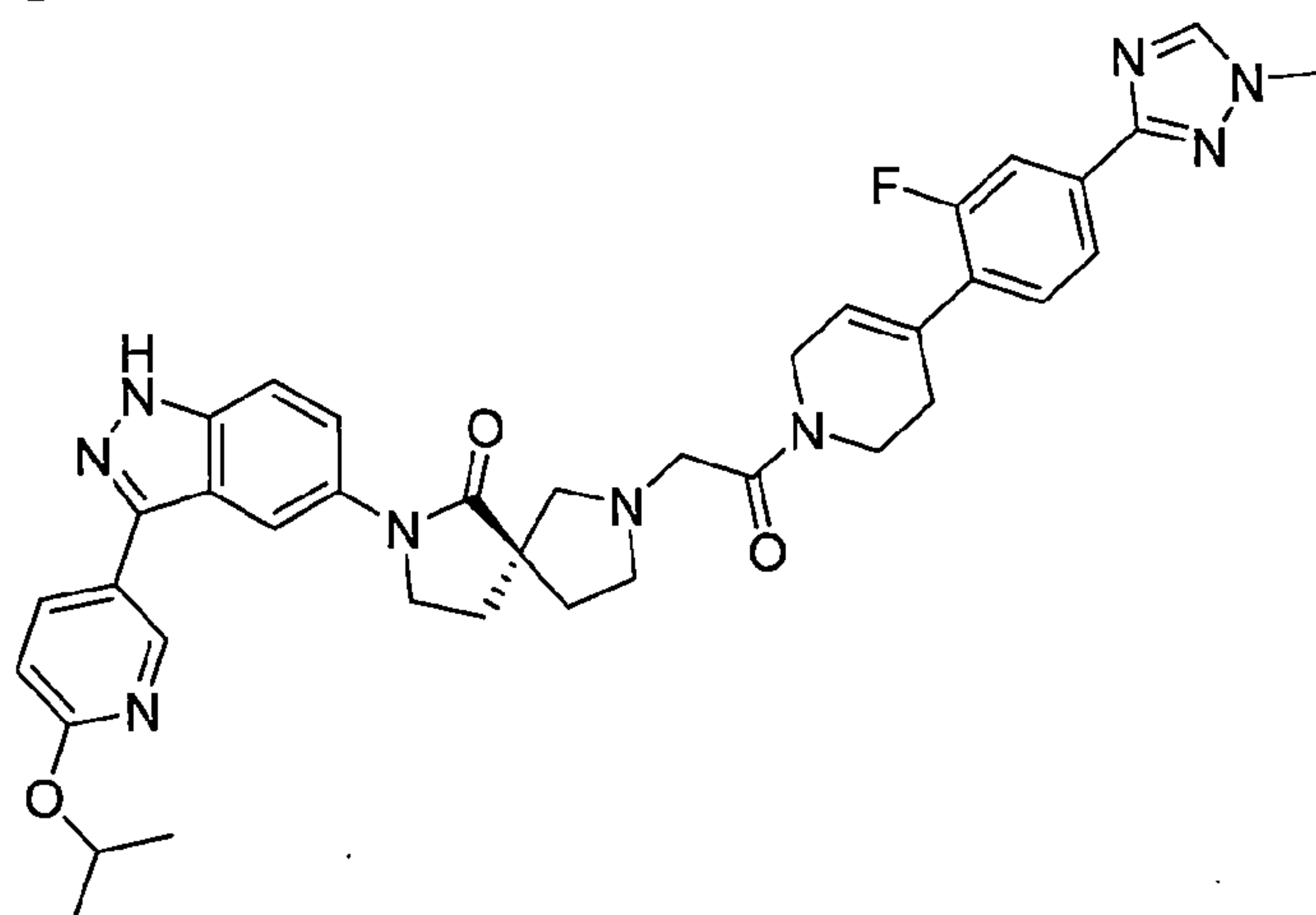
(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物5)及2-氯-1-(4-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物48)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.25 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.76-7.68 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.30 (br, 1H), 4.10 (q, 1H), 3.91-3.89 (m, 3H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 3H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.34 (d, 6H)。

實例55

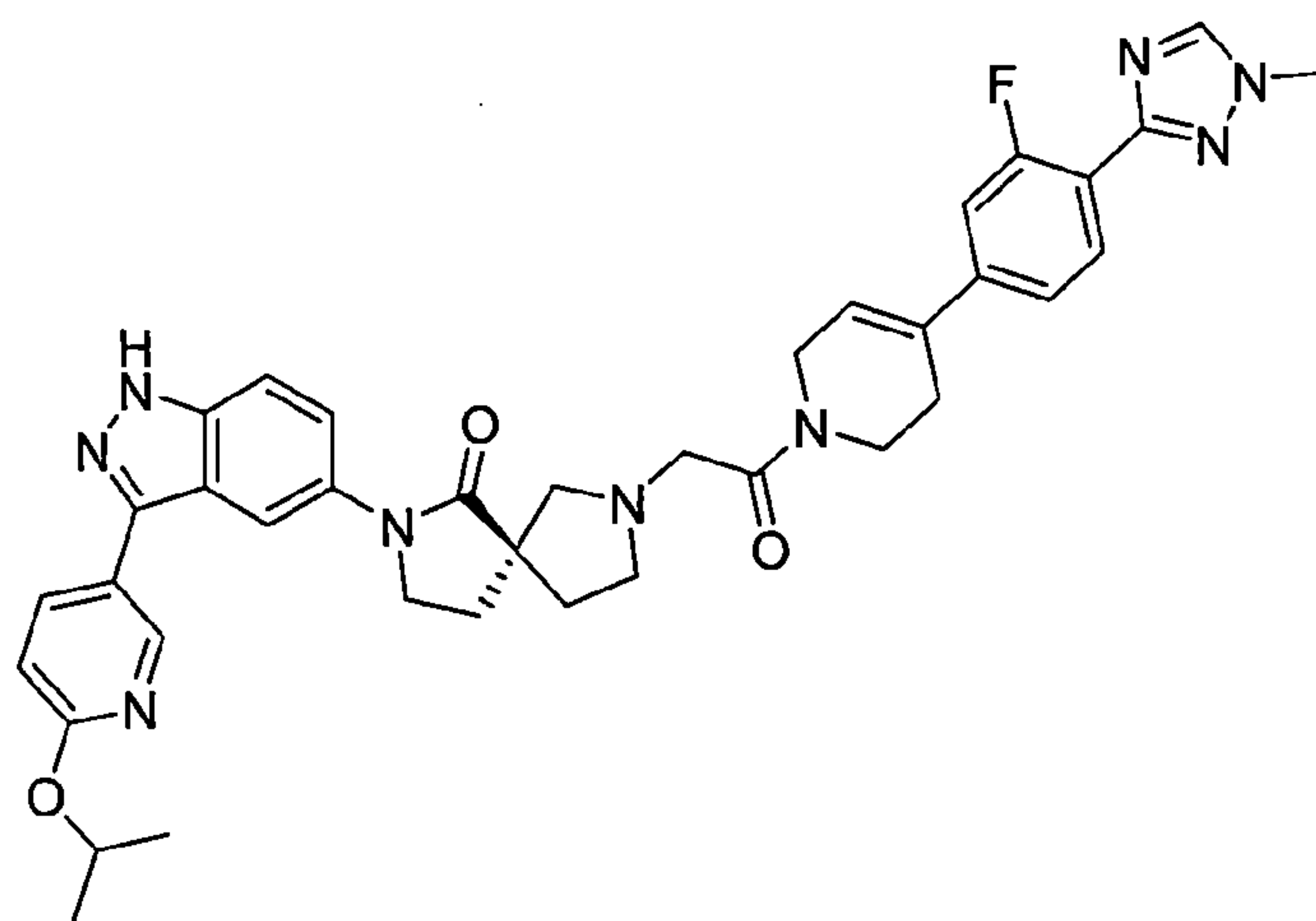
(S)-7-(2-(4-(2-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物5)及2-氯-1-(4-(2-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物39)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.26 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.60-7.58 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.12 (br, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.30 (br, 1H), 4.13 (br, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.42-3.40 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 4H), 2.21-2.19 (m, 3H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.34 (d, 6H)。

實例56

(S)-7-(2-(4-(3-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮

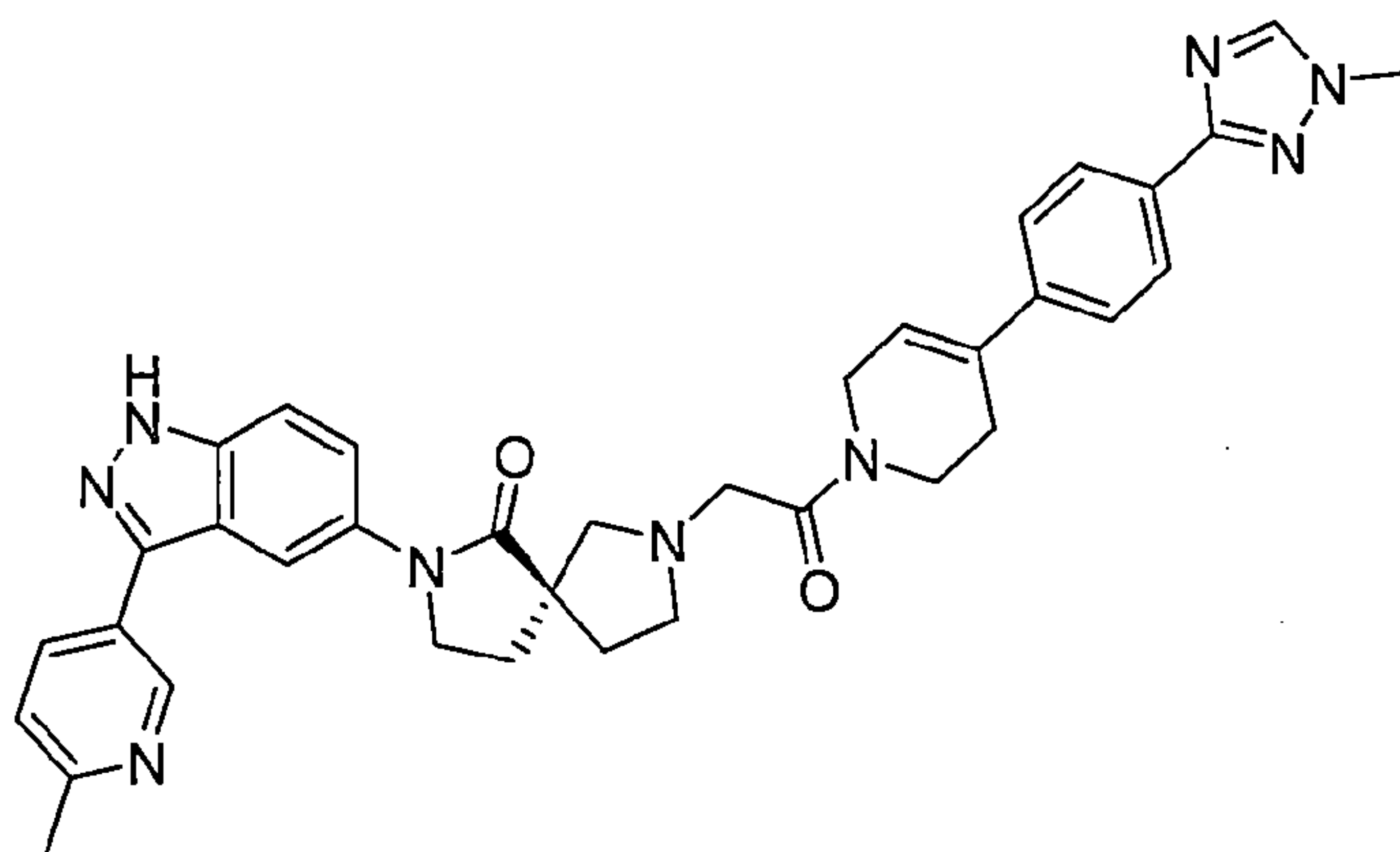


標題化合物遵循通用程序A、B及C使用(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物5)及2-氯-1-(4-(3-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物40)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.25 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.15 (s, 1H),

7.96 (t, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.39 (br, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.30 (br, 1H), 4.10 (br, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 2H), 2.83-2.81 (m, 2H), 2.62-2.51 (m, 4H), 2.21-2.17 (m, 3H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.34 (d, 6H)。

實例57

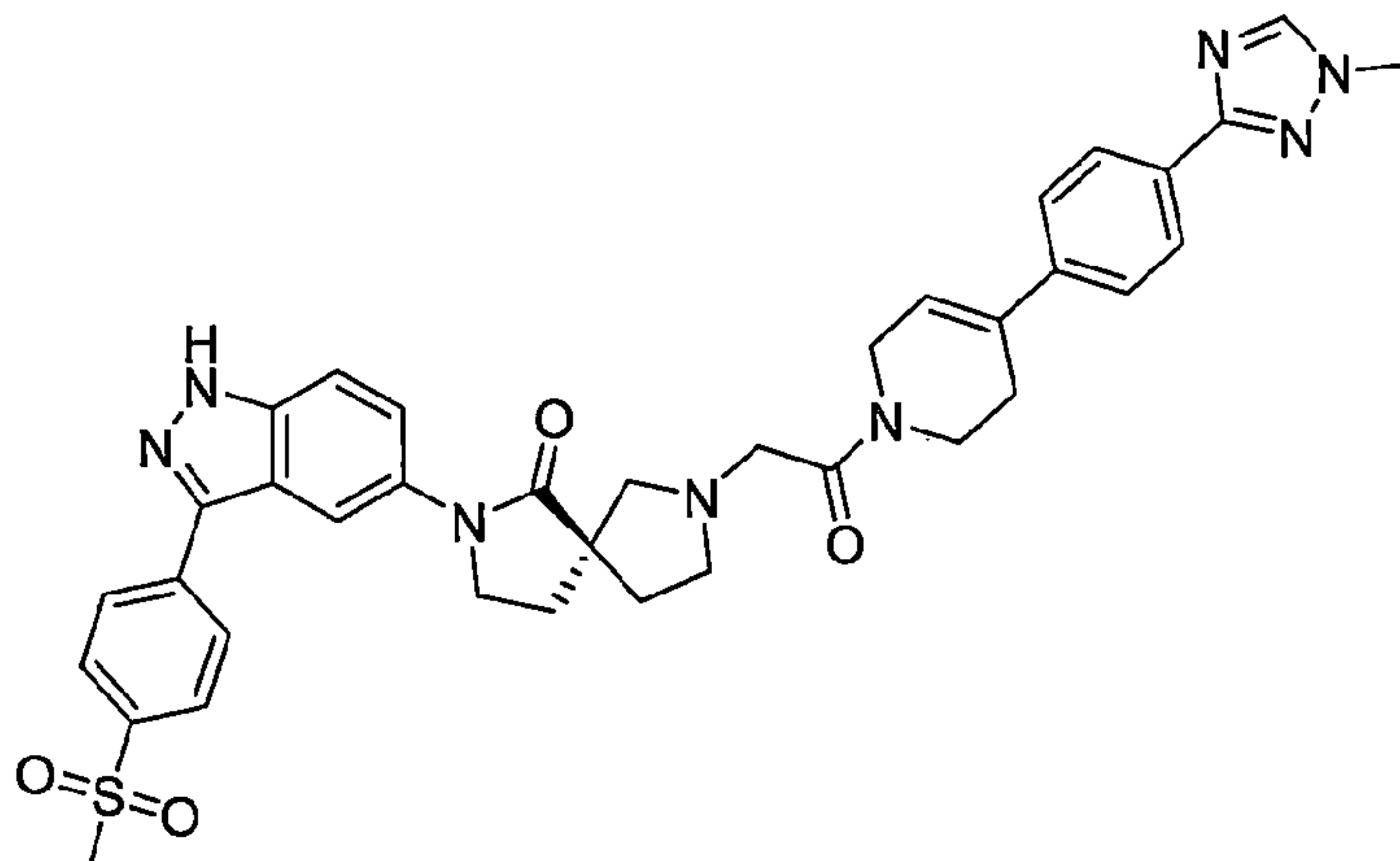
(S)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A及B使用(S)-2-(3-(6-甲基吡啶-3-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物54)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.74 (br s, 1H), 10.53 (br s, 0.60H), 10.30 (br s, 0.40H), 9.14 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.98-7.78 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.28-7.11 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.64-4.53 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.12-3.95 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82-3.75 (m, 4H), 3.32-2.83 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.21-2.06 (m, 1H). LCMS: 628.3 [M+H]⁺。

實例58

(S)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(4-(甲磺醯基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮



標題化合物遵循通用程序A及B使用(S)-2-(3-(4-(甲磺醯基)苯基)-1-三苯甲基-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮(中間物55)及2-氯-1-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(中間物31)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.56 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25-8.23 (m, 3H), 8.08-8.05 (m, 2H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.26-4.24 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.92-3.87 (m, 2H), 8.80-8.65 (m, 2H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 2H), 2.23-2.10 (m, 4H), 1.85-1.83 (m, 2H)。LCMS: 691.10 [M+H]⁺。

實例59

式(I)化合物

一些化合物之前述合成具有例示性且可用作製備其他式(I)化合物之起點。其他式(I)化合物之實例顯示如下。此等化合物可以多種方法製備，包括本文顯示及描述之彼等合成流程。熟習此項技術者將能夠根據本文揭示內容而認識到所揭示之合成之變型且設計替代途徑；所有此類變型及替代途徑均屬於申請專利範圍之範疇內。

(S)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-7-(2-(4-(4-(1-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-2-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-2-(3-(2-(二氟甲基)嘧啶-5-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(5S)-2-(3-(6-(1-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)噻唑-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-2-(3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-

2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-2-(3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-4-(5-(7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吡啶-3-基)苯甲腈；

(S)-2-甲氧基-4-(5-(7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吡啶-3-基)苯甲腈；

(S)-2-甲氧基-5-(5-(7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吡啶-3-基)苯甲腈；

(S)-2-(3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-2-(3-(1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-5-(5-(7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲腈；

(S)-5-(5-(7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吡啶-3-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈；

(S)-2-(3-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-

1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-5-(4-(1-(2-(7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

(S)-4-(5-(7-(2-(4-(4-(4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲脒；

(S)-3-(5-(7-(2-(4-(4-(4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲脒；

(S)-2-甲氧基-4-(5-(7-(2-(4-(4-(4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲脒；

(S)-2-甲氧基-5-(5-(7-(2-(4-(4-(4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲脒；

(S)-3-甲基-5-(4-(1-(2-(7-(3-(2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

(S)-3-甲基-5-(4-(1-(2-(7-(3-(N-嗎啉基)-1H-吡唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

(S)-3-甲基-5-(4-(1-(2-(6-側氧基-7-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

(S)-5-(4-(1-(2-(7-(3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；及

(S)-5-(4-(1-(2-(7-(3-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。

實例A

活性ERK1及ERK2激酶分析

如下用遷移率變化分析(MSA)格式確定活化ERK1及ERK2活性：用分析緩衝液(20 mM HEPES、0.01%Triton X-100、2 mM DTT，pH7.5)製備化合物及激酶溶液且混合且在室溫下培育30 min。接著藉由添加F1基質、ATP及金屬溶液活化ERK1及ERK2且在室溫下培育1 h。1 h後，藉由向孔中添加70 mL終止緩衝液(QuickScout Screening Assist MSA；Carna Biosciences)終止反應。將反應混合物應用於LabChip™系統(PerkinElmer)，且分離產物及基質肽峰，分析且定量。藉由由產物(P)及基質(S)肽之峰高度計算之產物比率(P/(P+S))評估激酶反應。

如表1所述，在此分析中式(I)化合物具有活性，其中A為單一IC₅₀ ≤50 nM；B為單一IC₅₀ ≥50 nM且≤ 250 nM；C為單一IC₅₀ ≥250 nM。

表1

實例編號	ERK1 IC ₅₀ (nM)	ERK2 IC ₅₀ (nM)
GDC-0994	A	A
BVD-523	A	A
SCH772984	A	A
1	A	A
2	C	C
3	A	A
4	C	C
5	C	B
6	A	A

實例編號	ERK1 IC ₅₀ (nM)	ERK2 IC ₅₀ (nM)
7	A	A
8	A	A
9	B	A
10	A	A
11	C	C
12	A	A
13	B	B
14	A	A
15	A	A

實例編號	ERK1 IC ₅₀ (nM)	ERK2 IC ₅₀ (nM)
16	A	A
17	A	A
18	A	A
19	A	A
20	A	A
21	C	C
22	A	A
23	A	A
24	B	A
25	C	B
26	-	A
27	C	C
28	A	A
29	A	A
30	A	A
31	A	A
32	-	A
33	-	A
34	-	C
36	-	B
38	-	A

實例編號	ERK1 IC ₅₀ (nM)	ERK2 IC ₅₀ (nM)
39	-	A
40	-	A
41	-	A
42	-	A
43	-	A
44	-	B
45	-	A
46	-	A
47	-	A
48	-	A
49	-	A
50	-	A
51	-	A
52	-	A
53	-	B
54	-	A
55	-	A
56	-	A
57	-	A
58	-	A

實例B

ERK及RSK標靶參與生物標記(pERK及pRSK西方墨點法)方案

將BRAF突變體黑素瘤細胞A375以大致每10 cm盤 1×10^6 個細胞接種於生長培養基(RPMI 1640、10% FBS、非必需胺基酸及麩醯胺酸)中。第二天，移除培養基且用無血清培養基(RPMI 1640、0.1% FBS、非必需胺基酸及麩醯胺酸)替換且培育隔夜。第二天，移除無血清培養基且用含化合物之新鮮無血清培養基替換。藥物處理之典型濃度為300 nM、100 nM、30 nM、10 nM、3 nM及1 nM，最終DMSO濃度為0.1%。對照包括一個單獨具有最終濃度為0.1%之DMSO的盤及另一個用最終濃度為10 nM之對照化合物處理之盤。處理細胞24 h。收集時，將細胞直接刮至培養基中且在1800 rpm下短暫離心亦捕獲浮動之死亡或將死之細胞。用5 mL PBS洗滌一次，且將細胞集結粒冷凍或立即溶解於溶胞緩衝液中。溶胞物之蛋白濃度使用刺穿BCA蛋白分析套組確定且15孔且1.5 mm寬之Tris甘胺酸凝膠之每個泳道裝載50 μ g總

細胞溶胞物。在125伏恆定電壓下使凝膠進行電泳直至染料剛好離開凝膠。使用Invitrogen轉移設備在25伏下將其轉移至硝化纖維膜上維持2 h。在室溫下用於TBS/吐溫中之5% (wt/vol)非脂肪乳粉蛋白阻斷硝化纖維素膜30 min。將墨點與抗RSK或抗ERK抗體一起培育。在劇烈搖盪下用50 mL TBS/Tween洗滌硝化纖維素膜3次維持10分鐘，接著在室溫下用HRPx標記之二次抗體培育1 h。用於TBS/Tween中之2%非脂肪乳粉蛋白稀釋二次抗體。

如上洗滌硝化纖維，接著用新近製備之ECL試劑顯影。將硝化纖維膜與5 mL ECL試劑一起培育1分鐘。經清潔紙巾藉由吸墨移除過量試劑，且在暴露於薄膜之前將膜以塞璐芬(cellophane)包裹。各墨點暴露於薄膜若干次。(西方墨點可藉由其他方式(若可用)顯影及/或定量。)色帶密度藉由密度測定法定量，且使用XLfit繪製掃描密度，得到劑量反應曲線。

實例C

增殖分析

使A375 (黑素瘤)、Colo-205 (結腸癌)、Miapaca (胰臟癌)、HPAFII (胰臟癌)、sNF02.0 (1型神經纖維瘤)、sNF96.2 (1型神經纖維瘤)及8505 (甲狀腺癌)細胞生長且維持於含有100 U/mL青黴素-鏈黴素及10%胎牛血清之RPMI-1640培養基中。細胞於生長培養基中處於96孔不透明壁透明底部盤中且在CO₂培養箱中培育隔夜，之後進行處理。細胞用DMSO稀釋之化合物處理且進行10點3倍連續稀釋。將盤置於37°C、5% CO₂中以培育3天。在其藉由添加100 µL CellTiter-Glo試劑(Promega)至分析盤中進行顯影之前，短暫振盪盤2 min且在室溫下培育10 min。盤底部用白色背封黏貼且用Flexstation3在發光、整合時間500 ms之設定下記錄發光。

如表2-5中所述，在此分析中式(I)化合物具有活性。在表2中：A

為單一 $IC_{50} \leq 500 \text{ nM}$ ；B為單一 $IC_{50} \geq 500 \text{ nM}$ 且 $\leq 1.0 \text{ }\mu\text{M}$ ；C為單一 $IC_{50} \geq 1.0 \text{ }\mu\text{M}$ 。在表3中：A為單一 $IC_{50} \leq 500 \text{ nM}$ ；B為單一 $IC_{50} \geq 500 \text{ nM}$ 且 $\leq 1.0 \text{ }\mu\text{M}$ ；C為單一 $IC_{50} \geq 1.0 \text{ }\mu\text{M}$ 。在表4中：A為單一 $IC_{50} \leq 500 \text{ nM}$ ；B為單一 $IC_{50} \geq 500 \text{ nM}$ 且 $\leq 1.0 \text{ }\mu\text{M}$ ；C為單一 $IC_{50} \geq 1.0 \text{ }\mu\text{M}$ 。在表5中：A為單一 $IC_{50} \leq 500 \text{ nM}$ ；B為單一 $IC_{50} \geq 500 \text{ nM}$ 且 $\leq 1.0 \text{ }\mu\text{M}$ ；C為單一 $IC_{50} \geq 1.0 \text{ }\mu\text{M}$ 。

表2

實例編號	A375 IC ₅₀ (nM)	Colo205 IC ₅₀ (nM)	實例編號	A375 IC ₅₀ (nM)	Colo205 IC ₅₀ (nM)
GDC-0994	B	A	27	C	-
BVD-523	A	A	28	A	-
SCH772984	A	A	29	A	-
7	A	A	30	A	-
8	A	A	31	A	-
10	A	A	32	A	-
12	B	A	33	A	-
15	A	A	34	C	-
17	A	A	36	C	-
18	A	A	38	A	-
20	A	A	39	A	-
22	A	-	40	A	-
23	B	-	41	A	-
24	C	-	42	A	-
25	C	-	43	C	-
26	A	-			

表3

實例編號	Mia Paca-2 IC ₅₀ (μM)	HPAFII IC ₅₀ (μM)
BVD-523	A	A
SCH772984	A	A
8	A	A
10	A	A
29	A	A
38	A	A

表4

實例編號	sNF02.2 IC ₅₀ (μM)	sNF96.2 IC ₅₀ (μM)
BVD-523	C	B
SCH772984	A	B
8	A	A
10	C	B
29	A	A

實例編號	sNF02.2 IC ₅₀ (μM)	sNF96.2 IC ₅₀ (μM)
38	C	B

表5

實例編號	8505C IC ₅₀ (μM)
BVD-523	C
SCH772984	B
8	A
10	C
29	B
38	C

此外，儘管已出於清晰及理解之目的藉助於說明及實例相當詳細地描述前文，但熟習此項技術者應理解，可在不偏離本發明之精神之情況下進行眾多及各種修改。因此，應清楚地理解，本文中所揭示之形式僅為說明性且並不意欲限制本發明之範疇，而確切而言亦涵蓋屬於本發明之真實範疇及精神內的所有修改及替代方案。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商凱立拉製藥公司
黃琴華
梅赫梅 凱拉曼
黛布拉 海倫 斯利
凱文 杜安 班納
查德 丹尼爾 霍普金斯
喬瑟夫 羅伯特 平奇曼
桑妮 亞伯拉罕
拉克席 庫瑪爾 席特

<120> 螺環化合物

<130> ZENO.001

<150> 62/142946
<151> 2015-04-03

<160> 2

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之肽

<220>
<221> VARIANT
<222> (14)...(14)
<223> Xaa=離胺酸-CONH2

<400> 1
Ile Pro Thr Thr Pro Ile Thr Thr Thr Tyr Phe Phe Phe Xaa
1 5 10

<210> 2
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

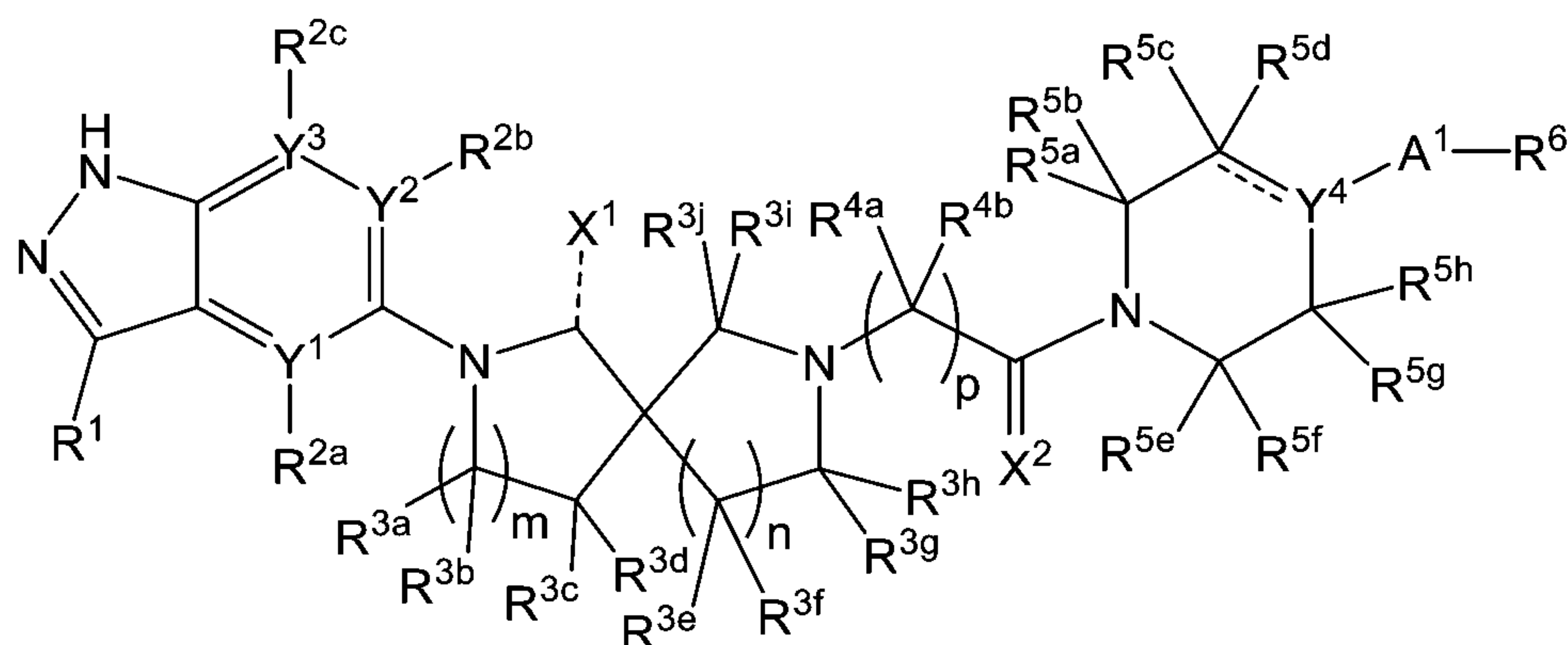
<220>
<223> 人工合成之肽

<220>
<221> VARIANT
<222> (14)...(14)
<223> Xaa=離胺酸-5-羧基螢光素-CONH2

<400> 2
Ile Pro Thr Thr Pro Ile Thr Thr Thr Tyr Phe Phe Phe Xaa
1 5 10

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中：

R^1 選自由以下組成之群：氫、未經取代之 C_{1-6} 烷基、未經取代或經取代之 C_{3-8} 單環烷基、未經取代或經取代之苯基、未經取代或經取代之5至10員單環或雙環雜芳基、未經取代或經取代之5至10員單環雜環基、氰基、未經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、胺基、經 C_{1-6} 烷基單取代之胺基及經 C_{1-6} 烷基二取代之胺基；

Y^1 為C或N，

限制條件為若 Y^1 為C，則 R^{2a} 選自由以下組成之群：氫、鹵素、未經取代之 C_{1-6} 烷基、羥基、未經取代之 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基及胺基，及若 Y^1 為N，則 R^{2a} 不存在；

Y^2 為C，且 R^{2b} 選自由以下組成之群：氫、鹵素、未經取代之 C_{1-6} 烷基、羥基、未經取代之 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基及胺基；

Y^3 為C，且 R^{2c} 選自由以下組成之群：氫、鹵素、未經取代之 C_{1-6} 烷基、羥基、未經取代之 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基及胺基；

各 R^{3a} 、各 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、各 R^{3e} 、各 R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{3i} 及 R^{3j} 獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、未經取代之烷基、羥基、未經取代之烷氧基及胺基；

各 R^{4a} 及各 R^{4b} 獨立地為氫或氖；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及 R^{5h} 獨立地選自由以下組成之群：氫及未經取代之烷基；

R^6 為未經取代或經取代之苯基、未經取代或經取代之5至6員單環雜芳基或未經取代或經取代之5至6員單環雜環基；

A^1 選自由以下組成之群：未經取代之 C_{3-10} 橋接環烷基、未經取代或經取代之苯基及未經取代或經取代之單環雜芳基；

X^1 為氫、O或S，限制條件為若 X^1 為氫，則-----為單鍵，及若 X^1 為O或S，則-----為雙鍵；

X^2 為O或S；

Y^4 為 $C(Y^{1a})$ 、C或N，

Y^{1a} 選自由以下組成之群：氫、鹵素、未經取代之 C_{1-4} 烷基及-O- C_{1-4} 烷基；

-----為單鍵或雙鍵；

其中若 Y^4 為 $C(Y^{1a})$ 且-----為單鍵，則 R^{5d} 選自由以下組成之群：氫及未經取代之烷基；

其中若 Y^4 為C且-----為雙鍵，則 R^{5d} 不存在；及

其中若 Y^4 為N，則-----為單鍵且 R^{5d} 選自由以下組成之群：氫及未經取代之烷基；

m為1或2；

n為1或2；及

p為1；且

當基團經取代時，該基團可經一或多個個別且獨立地選自由以下組成之基團取代：烷基、烯基、炔基、 C_{3-6} 環烷基、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、胺基烷基、羥基烷基、醯基、氰基、鹵素、疊氮基、硝基、烴硫基、亞磺醯基、磺醯基、鹵烷基、鹵

烷氧基、胺基、經單取代之胺基及經二取代之胺基。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 m 為1； n 為1；及 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{3i} 及 R^{3j} 各為氫。
3. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^1 為氫，且-----為單鍵。
4. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^1 為O；-----為雙鍵；且 R^1 為氫、氰基、未經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、胺基、經 C_{1-6} 烷基單取代之胺基或經 C_{1-6} 烷基二取代之胺基。
5. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^1 為O；-----為雙鍵；且 R^1 為未經取代之苯基、未經取代或經取代之5至10員單環或雙環雜芳基或未經取代或經取代之5至10員單環雜環基。
6. 如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為未經取代或經取代之5至10員單環雜芳基。
7. 如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 選自由以下組成之群：吡啶及嘧啶。
8. 如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為未經取代或經取代之9至10員雙環雜芳基。
9. 如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 選自由以下組成之群：哌啶、嗎啉及四氫哌喃。
10. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y^1 為C； R^{2a} 為氫； Y^2 為C； R^{2b} 為氫； Y^3 為C； R^{2c} 為氫；各 R^{4a} 及各 R^{4b} 各為氫； X^2 為O； Y^4 為C(Y^{1a})；-----為單鍵； Y^{1a} 為氫或鹵素； R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及 R^{5h} 各為氫；且 A^1 為未經取代之雙環[1.1.1]戊基；或其中 Y^4 為C；-----為雙鍵； R^{5d} 不存在；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及 R^{5h} 各為氫；且 A^1 為未經取代之雙環[1.1.1]戊基。

11. 如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之5至6員單環雜環基。
12. 如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為未經取代或經取代之5至6員單環雜芳基。
13. 如請求項12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 選自由以下組成之群：三唑、噁二唑、噻二唑、咪唑及嘧啶。
14. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y^1 為C； R^{2a} 為氫； Y^2 為C； R^{2b} 為氫； Y^3 為C； R^{2c} 為氫；各 R^{4a} 及各 R^{4b} 各為氫； X^2 為O； Y^4 為N；-----為單鍵； R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及 R^{5h} 各為氫；且 A^1 為未經取代之雙環[1.1.1]戊基。
15. 如請求項14之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之5至6員單環雜環基。
16. 如請求項14之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為未經取代或經取代之5至6員單環雜芳基。
17. 如請求項16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 選自由以下組成之群：三唑、噁二唑、噻二唑、咪唑及嘧啶。
18. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y^1 為N； R^{2a} 不存在； Y^2 為C； R^{2b} 為氫； Y^3 為C； R^{2c} 為氫；各 R^{4a} 及各 R^{4b} 各為氫； X^2 為O； Y^4 為C(Y^{1a})；-----為單鍵； Y^{1a} 為氫或鹵素； R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及 R^{5h} 各為氫；且 A^1 為未經取代之雙環[1.1.1]戊基；或其中 Y^4 為C；-----為雙鍵； R^{5d} 不存在； R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及 R^{5h} 各為氫；且 A^1 為未經取代之雙環[1.1.1]戊基。
19. 如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為未經取

代或經取代之苯基或未經取代或經取代之5至6員單環雜環基。

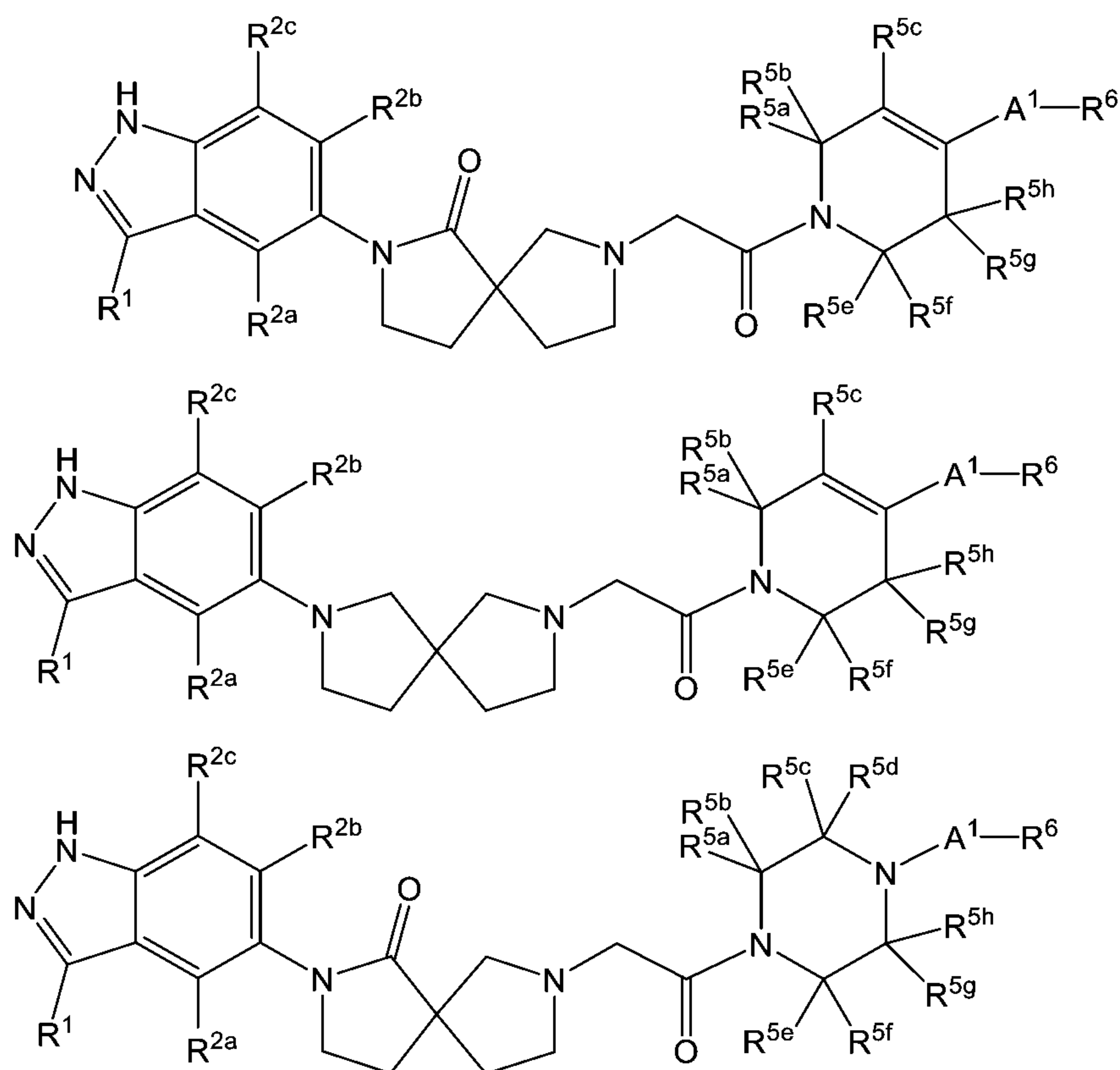
20. 如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為未經取代或經取代之5至6員單環雜芳基。
21. 如請求項20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 選自由以下組成之群：三唑、噁二唑、噻二唑、咪唑及嘧啶。
22. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y^1 為N； R^{2a} 不存在； Y^2 為C； R^{2b} 為氫； Y^3 為C； R^{2c} 為氫；各 R^{4a} 及各 R^{4b} 各為氫； X^2 為O； Y^4 為N；-----為單鍵； R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及 R^{5h} 各為氫；且 A^1 為未經取代之雙環[1.1.1]戊基。
23. 如請求項22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之5至6員單環雜環基。
24. 如請求項22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為未經取代或經取代之5至6員單環雜芳基。
25. 如請求項24之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 選自由以下組成之群：三唑、噁二唑、噻二唑、咪唑及嘧啶。
26. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y^1 為C； R^{2a} 為氫； Y^2 為C； R^{2b} 為氫； Y^3 為C； R^{2c} 為氫；各 R^{4a} 及各 R^{4b} 各為氫； X^2 為O； Y^4 為C(Y^{1a})；-----為單鍵； Y^{1a} 為氫或鹵素； R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及 R^{5h} 各為氫；且 A^1 為未經取代之雙環[1.1.1]戊基；或其中 Y^4 為C；-----為雙鍵； R^{5d} 不存在； R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及 R^{5h} 各為氫；且 A^1 為未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之5至6員單環雜芳基。
27. 如請求項26之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之5至6員單環雜環基。
28. 如請求項26之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為未經取

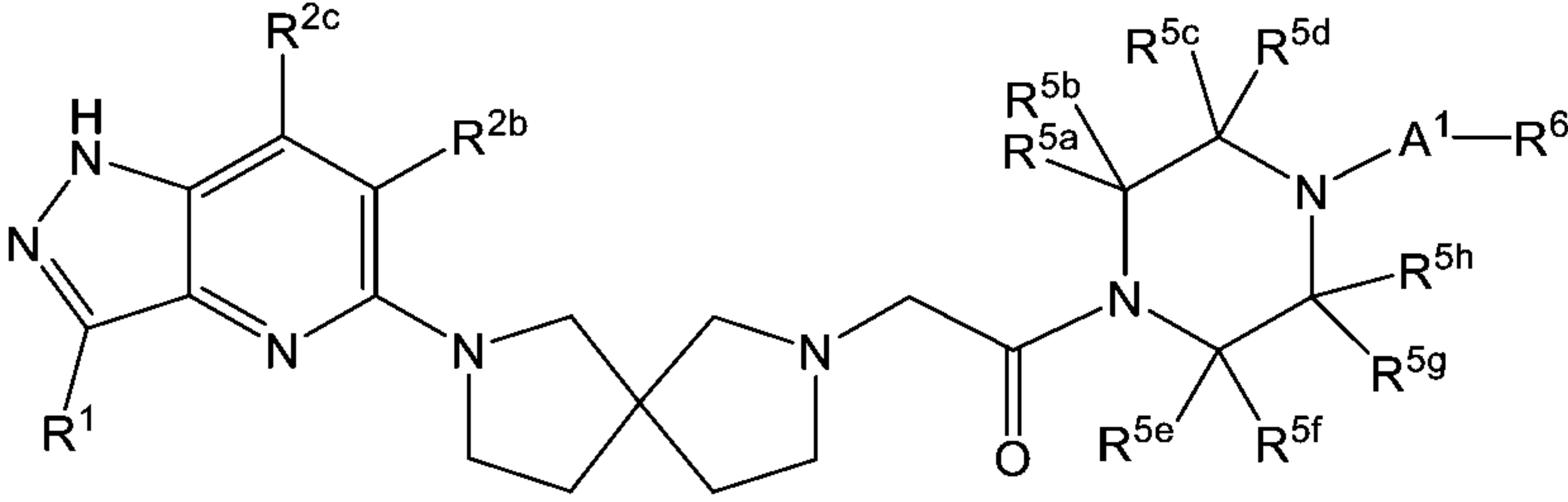
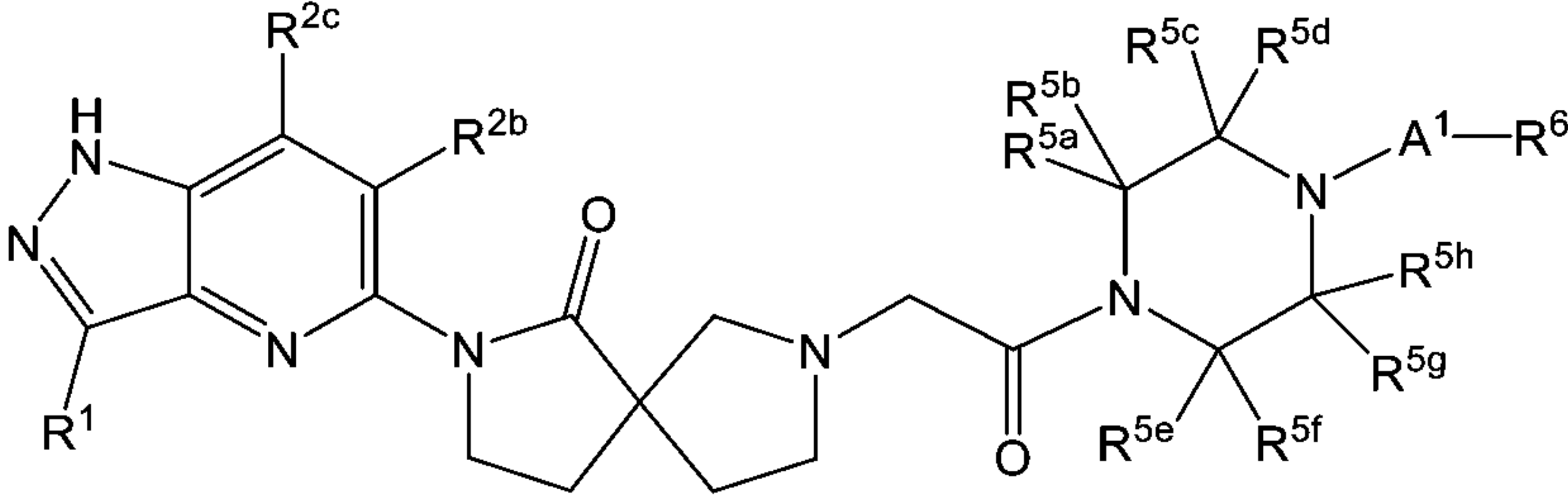
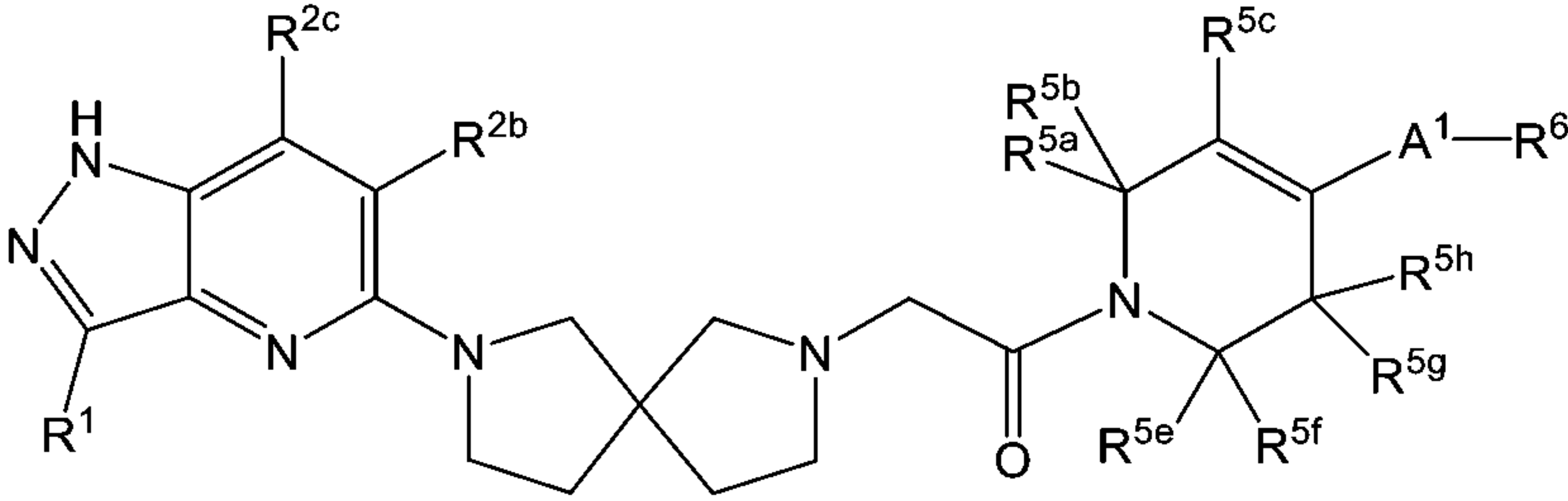
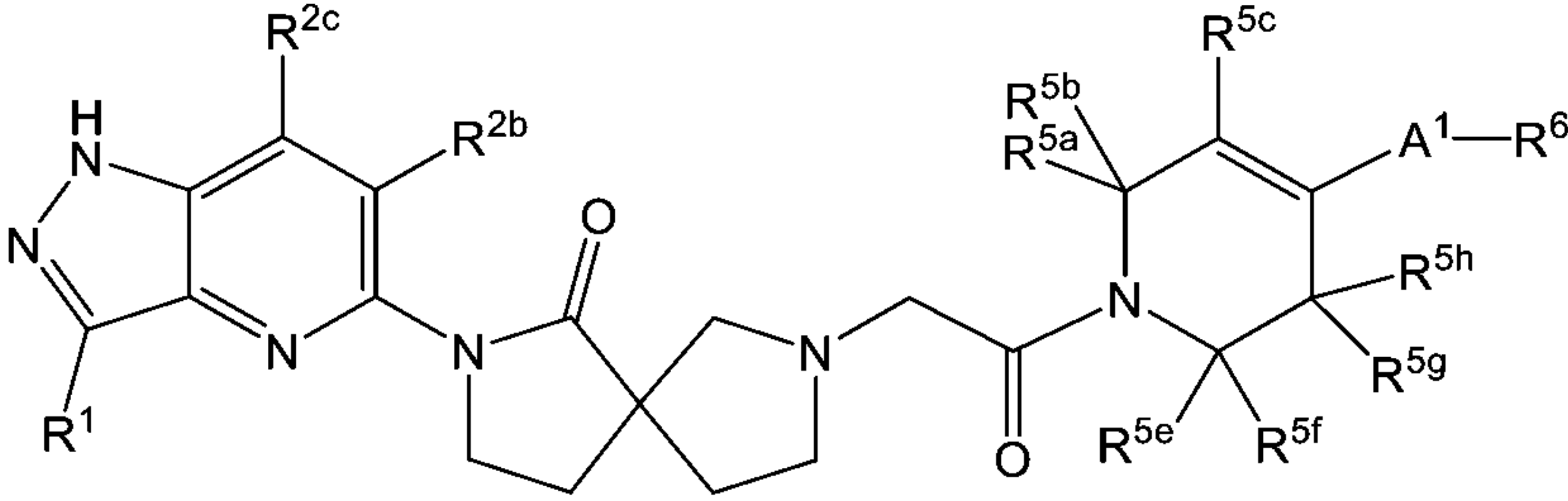
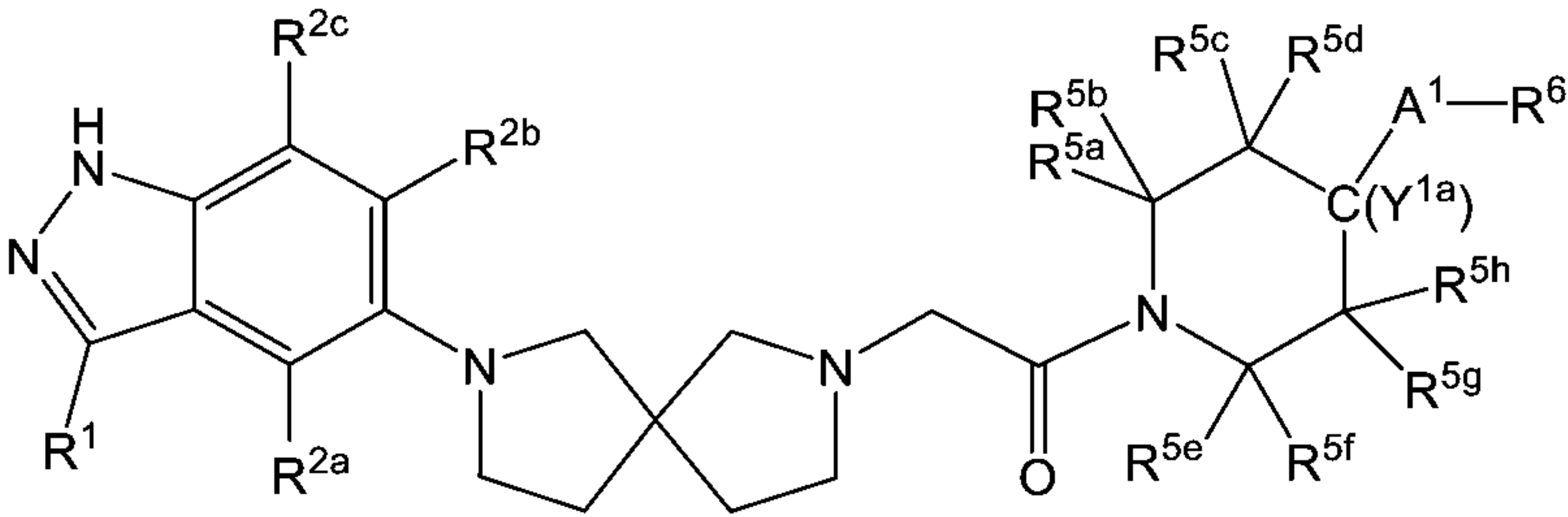
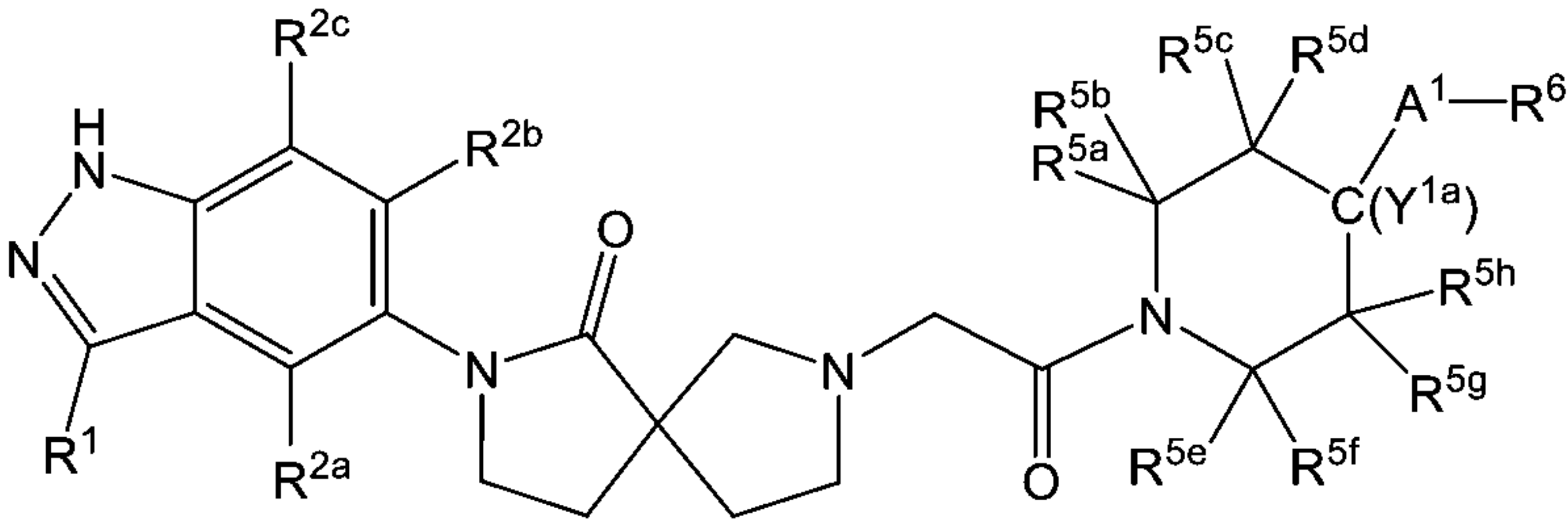
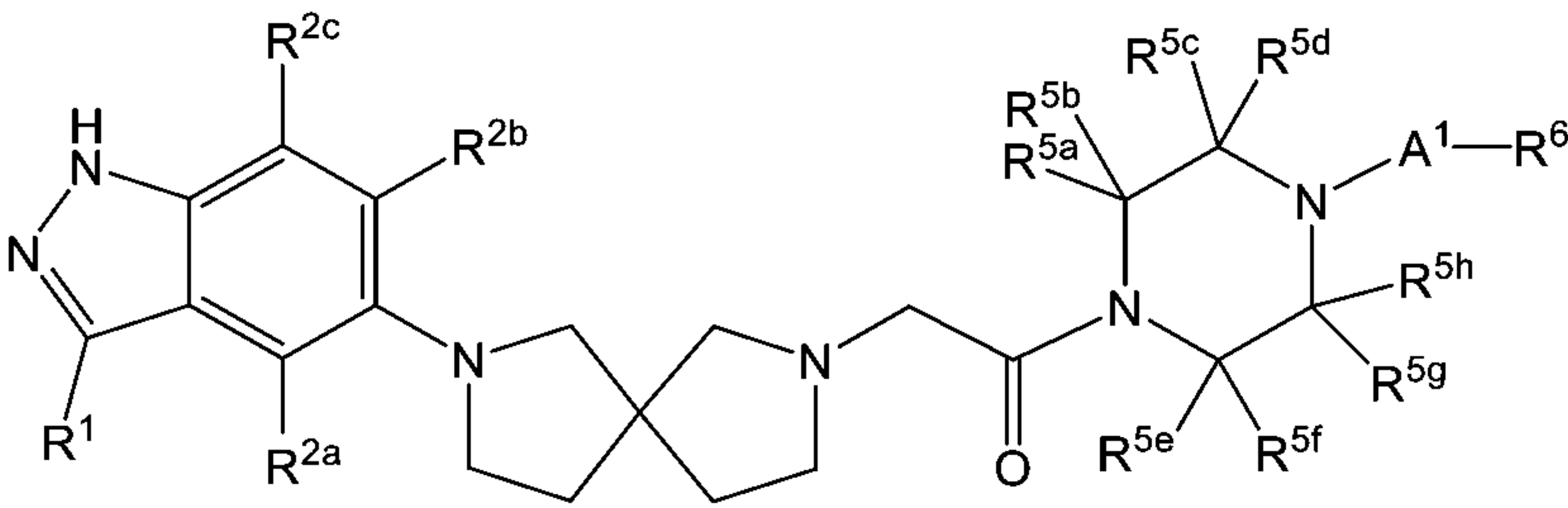
代或經取代之5至6員單環雜芳基。

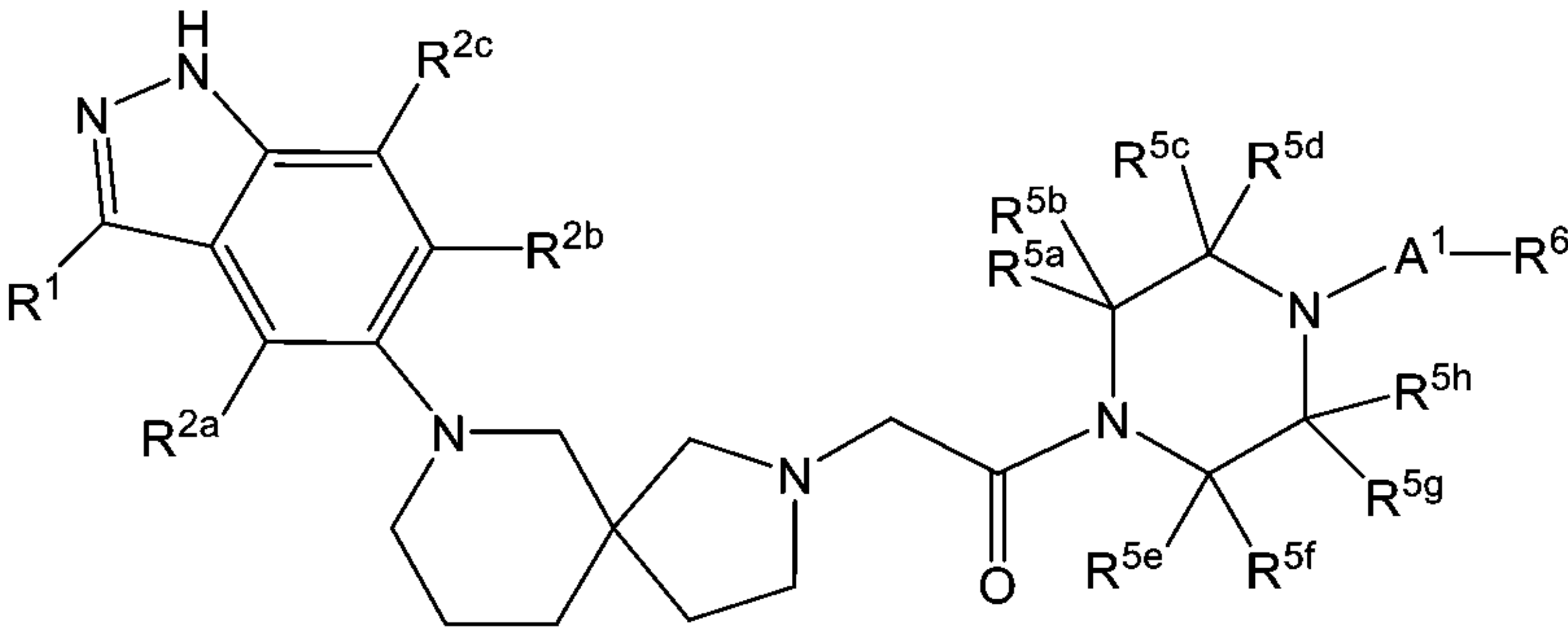
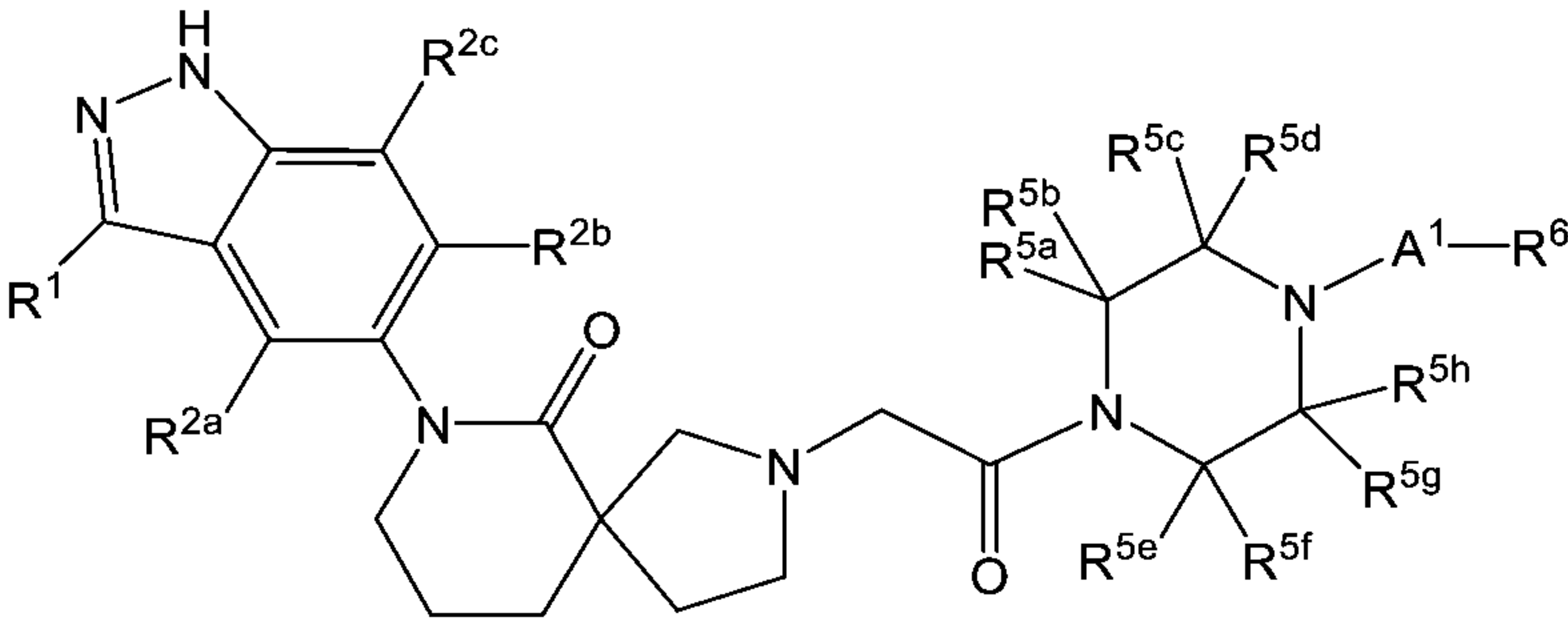
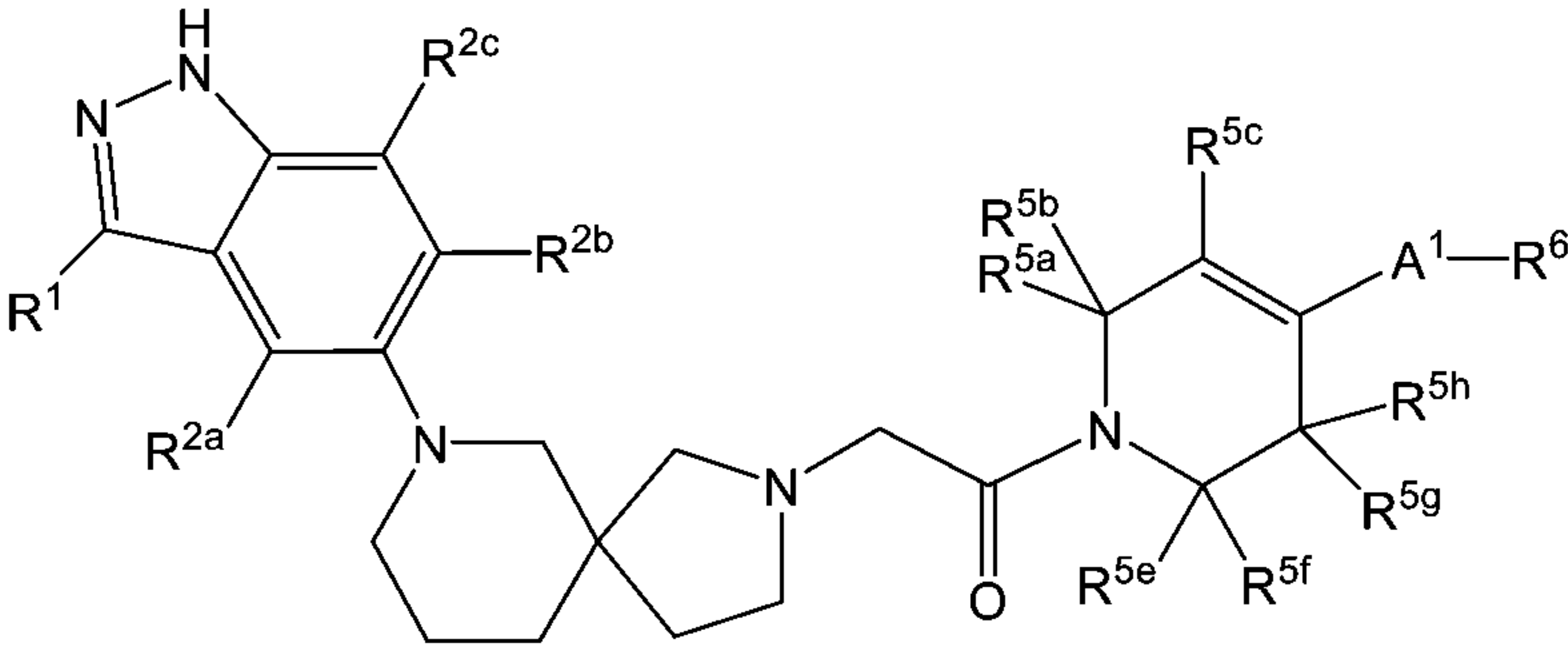
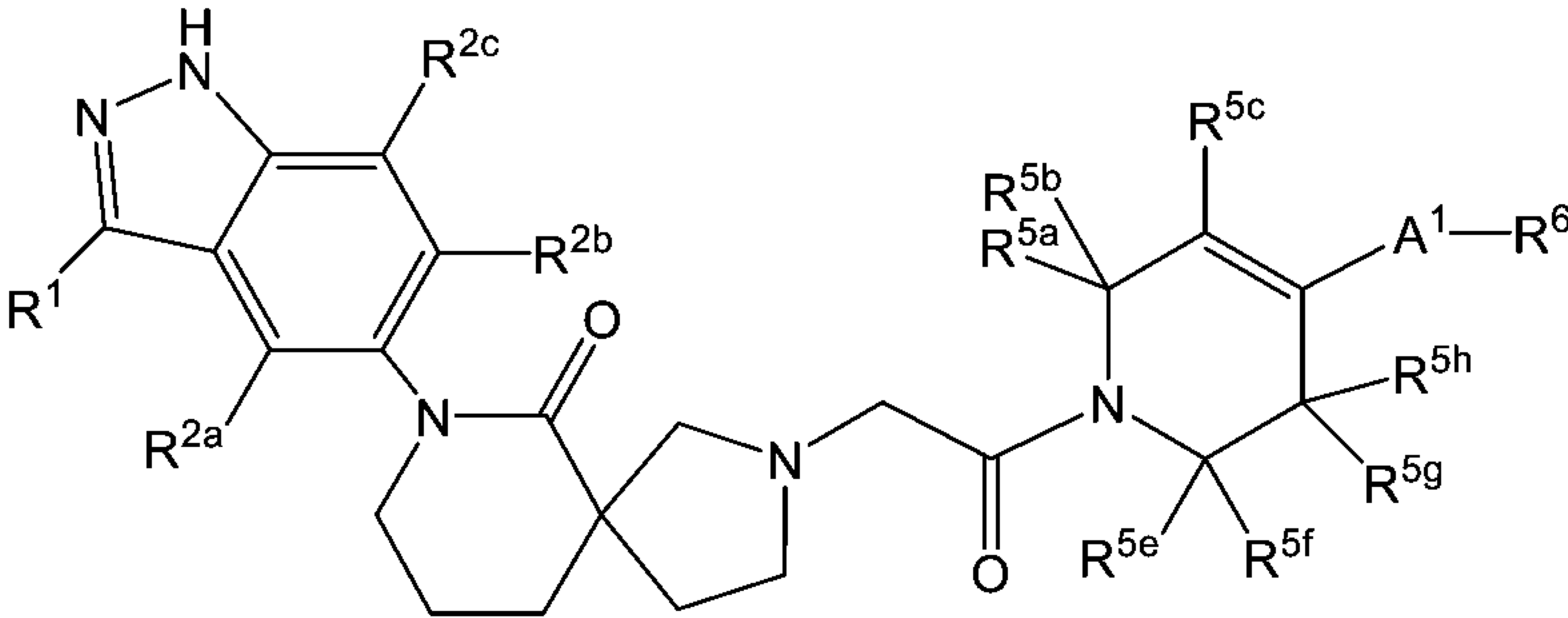
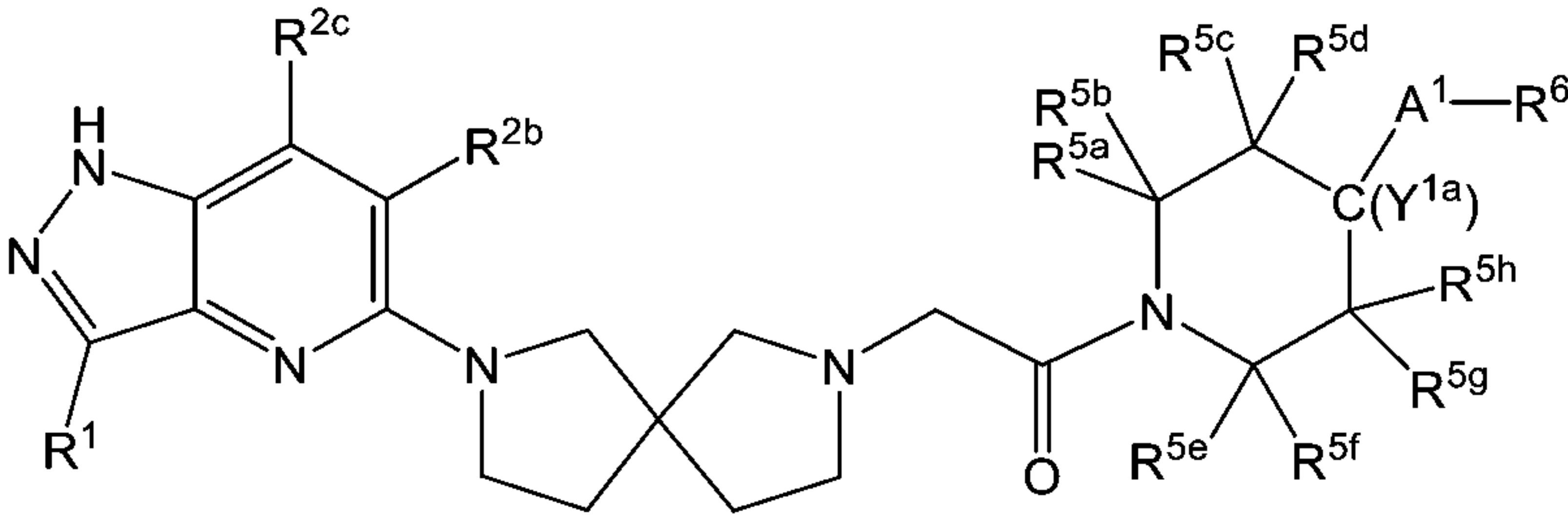
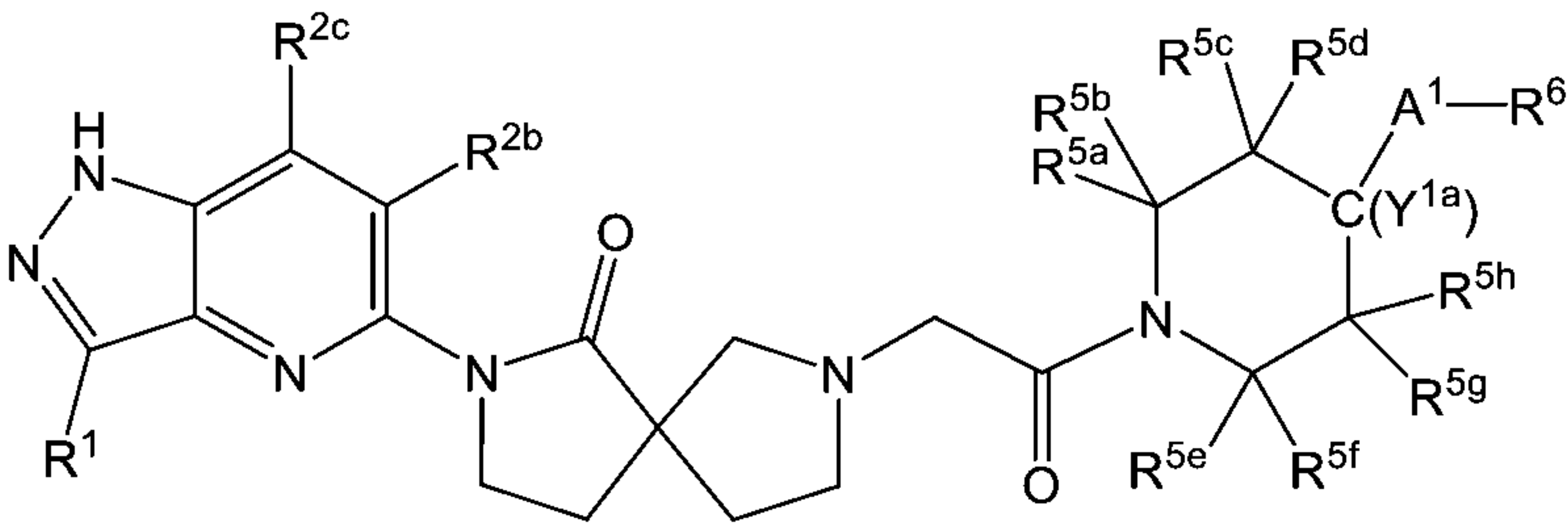
29. 如請求項28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 選自由以下組成之群：三唑、噁二唑、噻二唑、咪唑及嘧啶。
30. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y^1 為C； R^{2a} 為氫； Y^2 為C； R^{2b} 為氫； Y^3 為C； R^{2c} 為氫；各 R^{4a} 及各 R^{4b} 各為氫； X^2 為O； Y^4 為N；-----為單鍵； R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及 R^{5h} 各為氫；且 A^1 為未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之5至6員單環雜芳基。
31. 如請求項30之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之5至6員單環雜芳基。
32. 如請求項30之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為未經取代或經取代之5至6員單環雜芳基。
33. 如請求項32之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 選自由以下組成之群：三唑、噁二唑、噻二唑、咪唑及嘧啶。
34. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y^1 為N； R^{2a} 不存在； Y^2 為C； R^{2b} 為氫； Y^3 為C； R^{2c} 為氫；各 R^{4a} 及各 R^{4b} 各為氫； X^2 為O； Y^4 為C(Y^{1a})；-----為單鍵； Y^{1a} 為氫或鹵素； R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及 R^{5h} 各為氫；且 A^1 為未經取代之雙環[1.1.1]戊基；或其中 Y^4 為C；-----為雙鍵； R^{5d} 不存在； R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 及 R^{5h} 各為氫；且 A^1 為未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之5至6員單環雜芳基。
35. 如請求項34之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之5至6員單環雜芳基。
36. 如請求項34之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為未經取代或經取代之5至6員單環雜芳基。
37. 如請求項36之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 選自由以

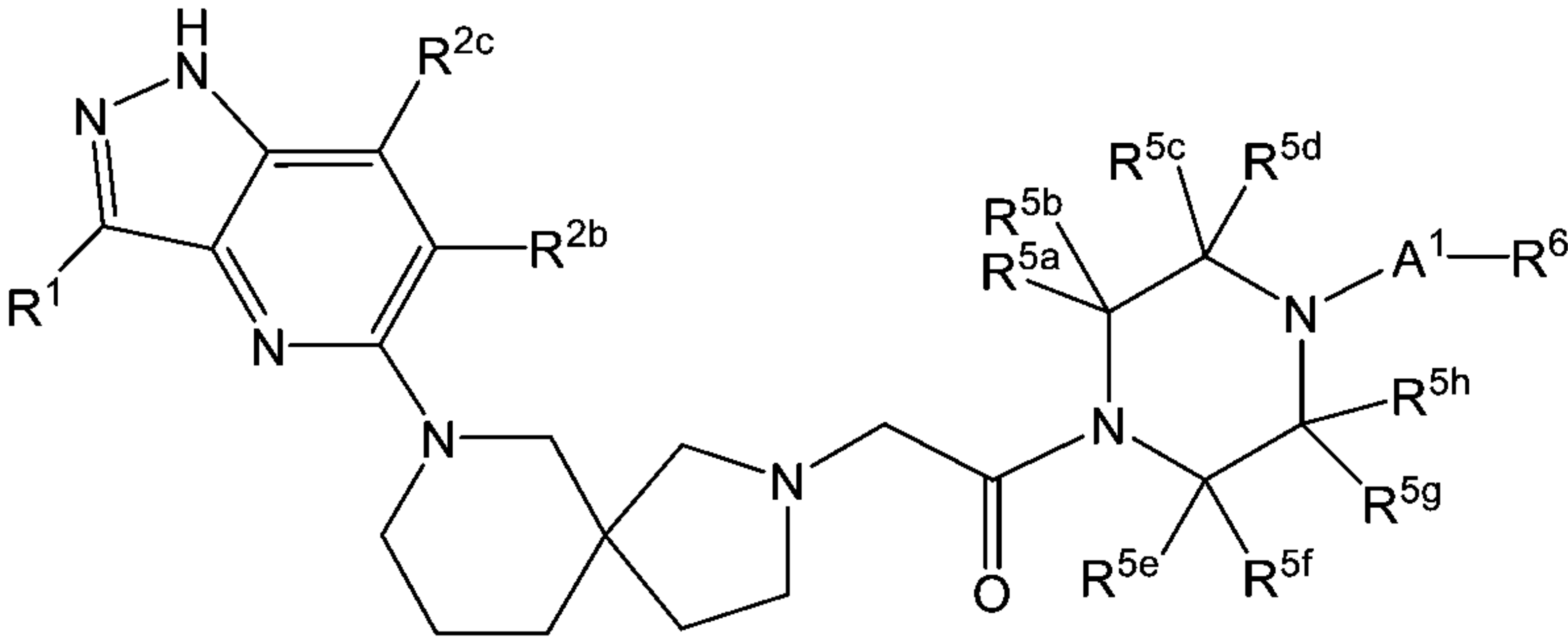
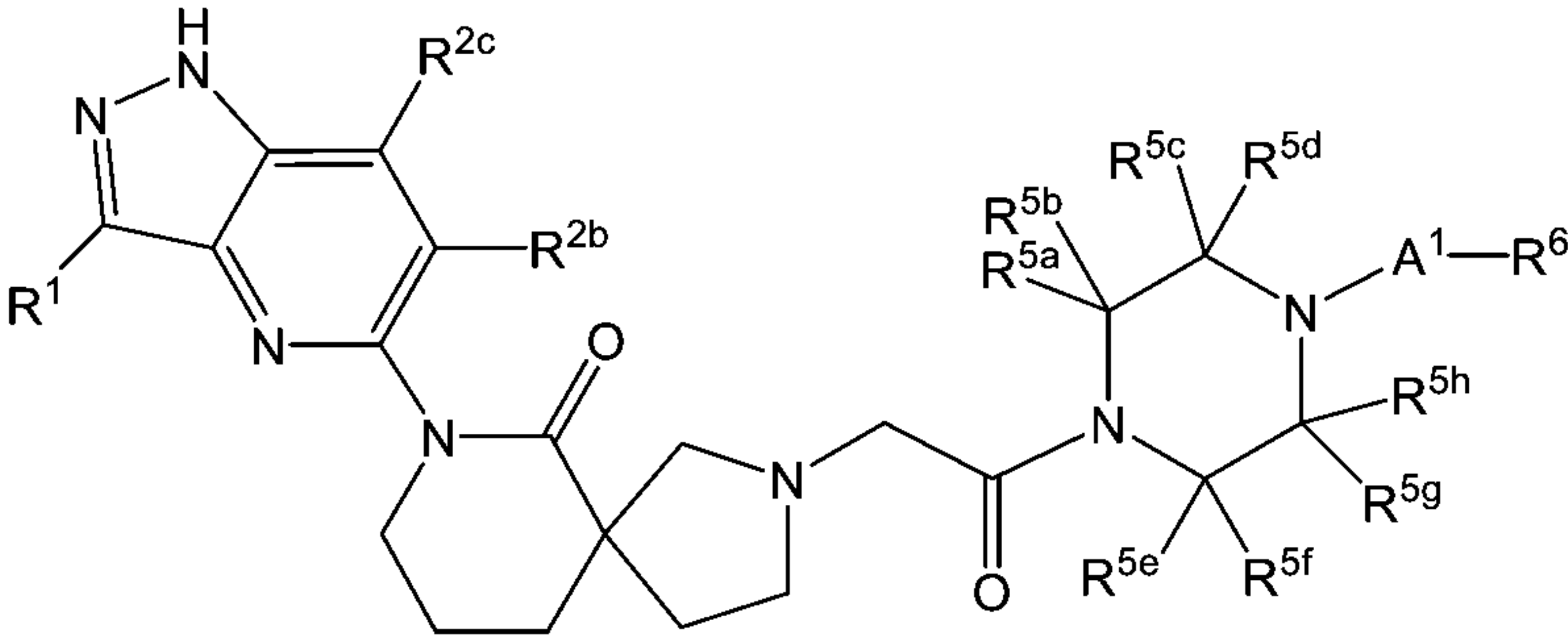
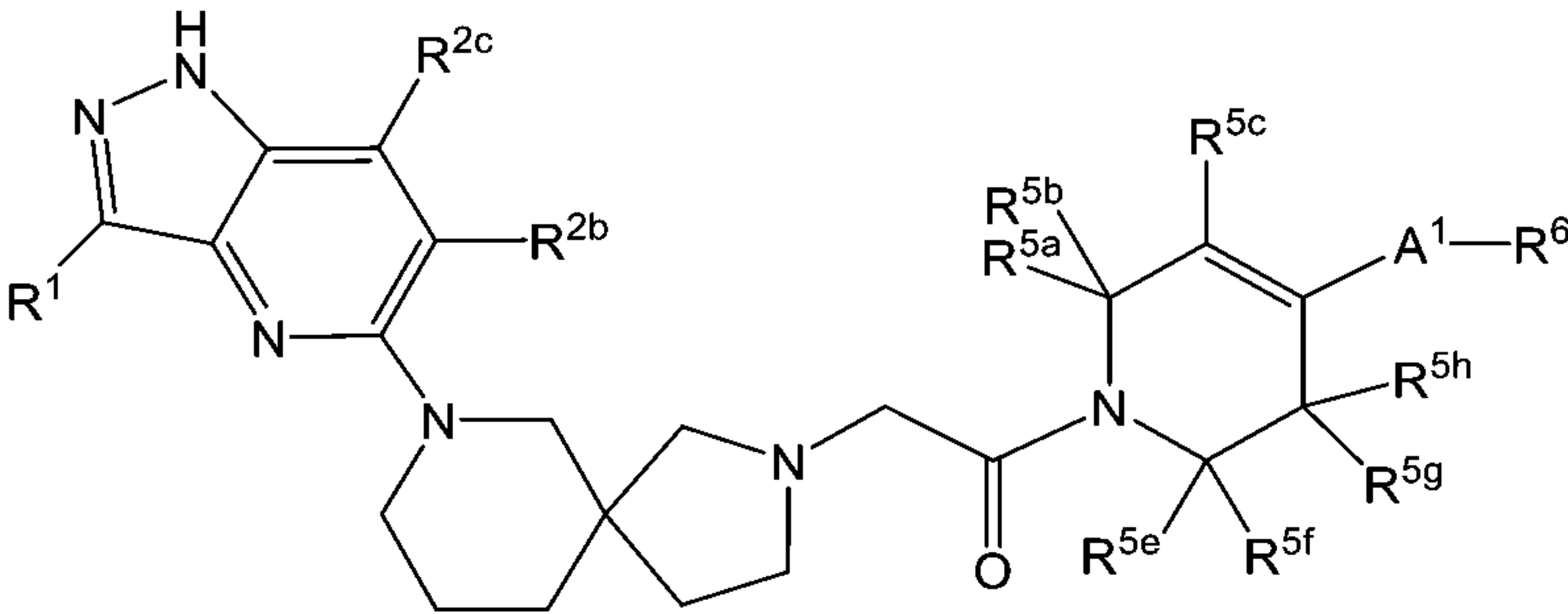
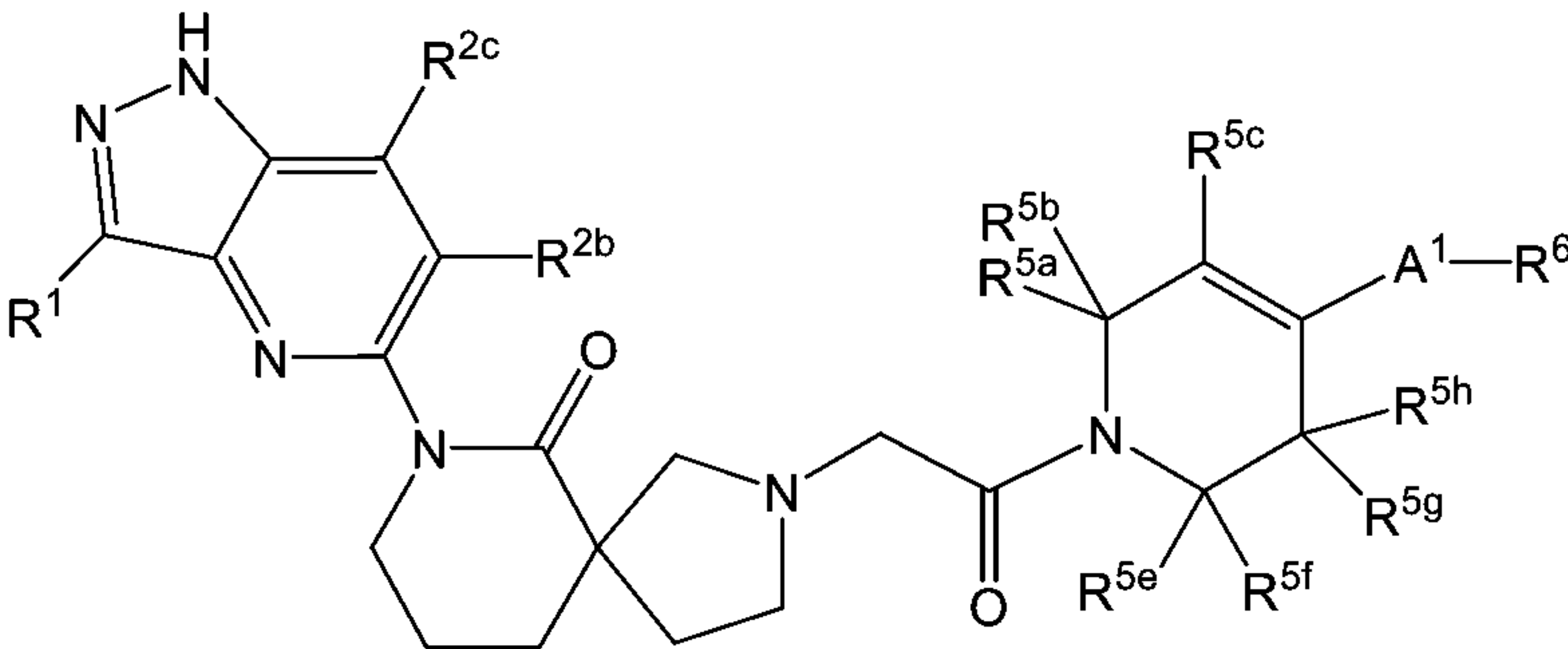
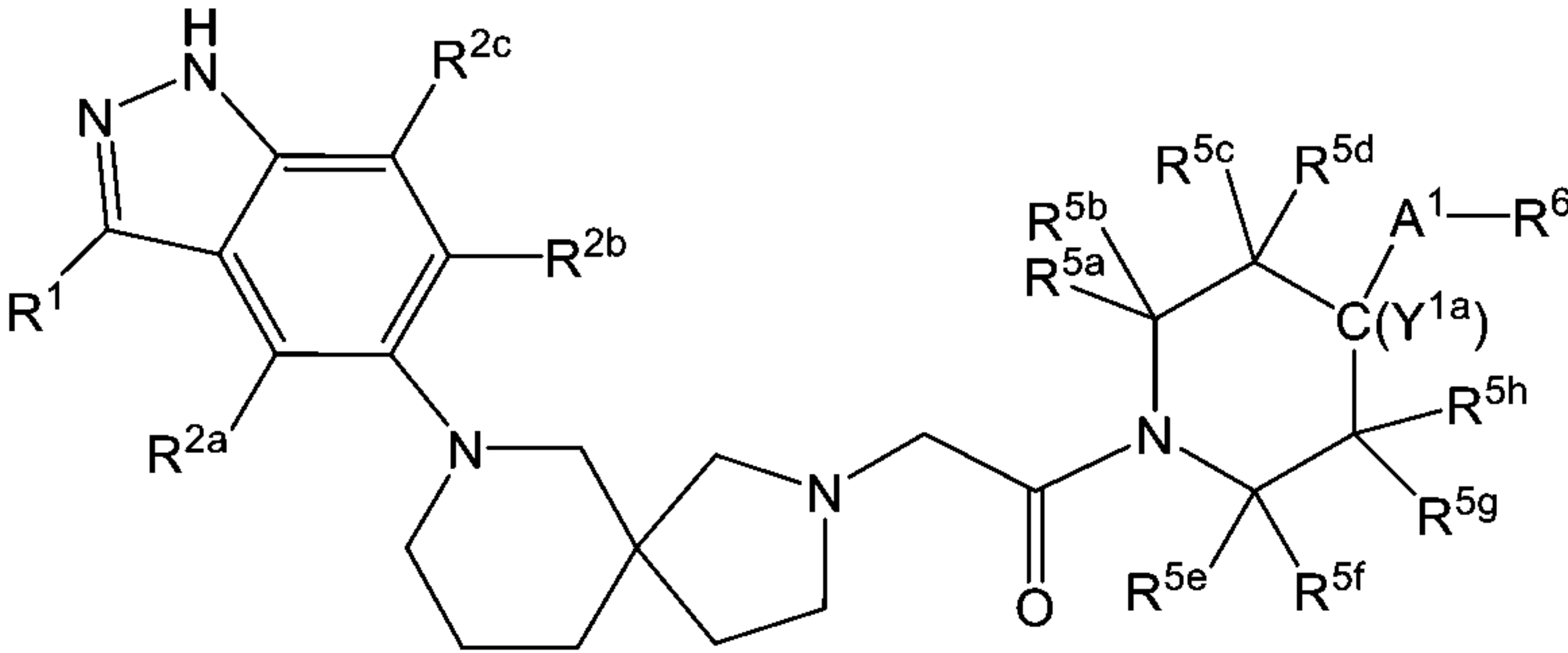
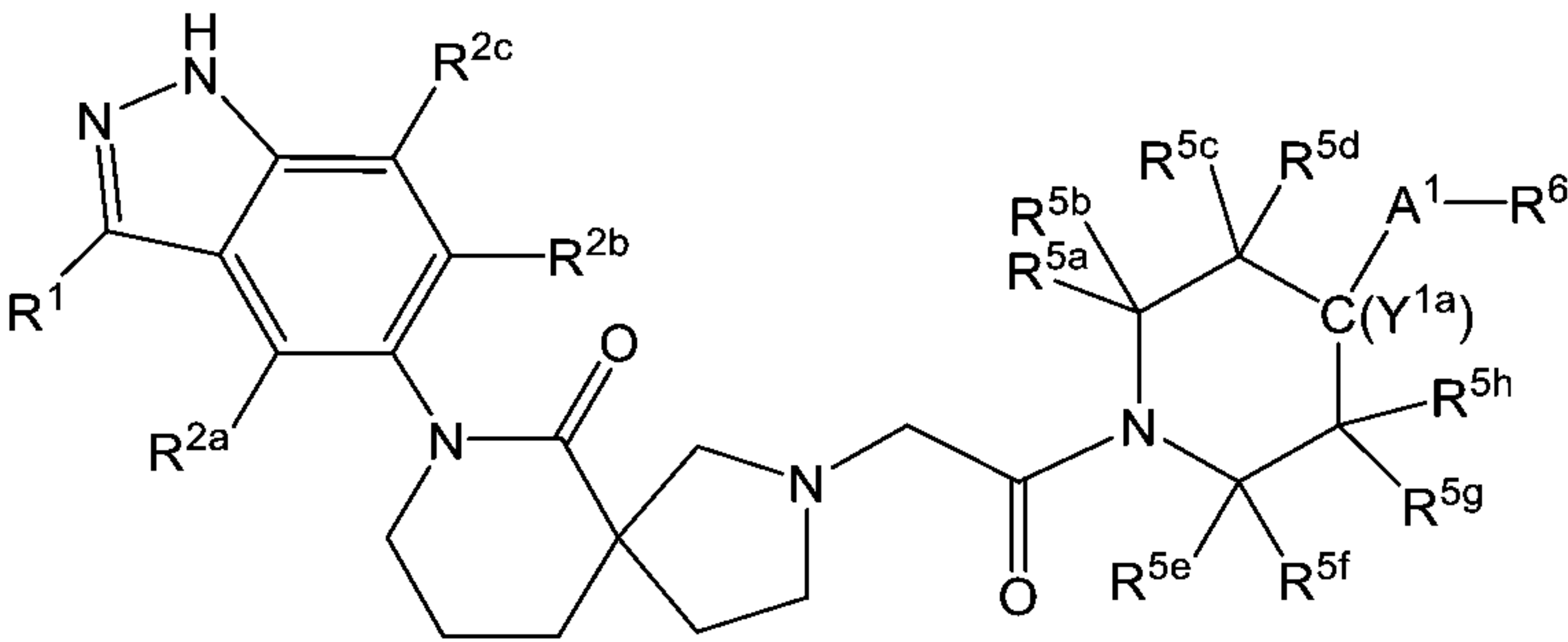
下組成之群：三唑、噁二唑、噻二唑、咪唑及嘧啶。

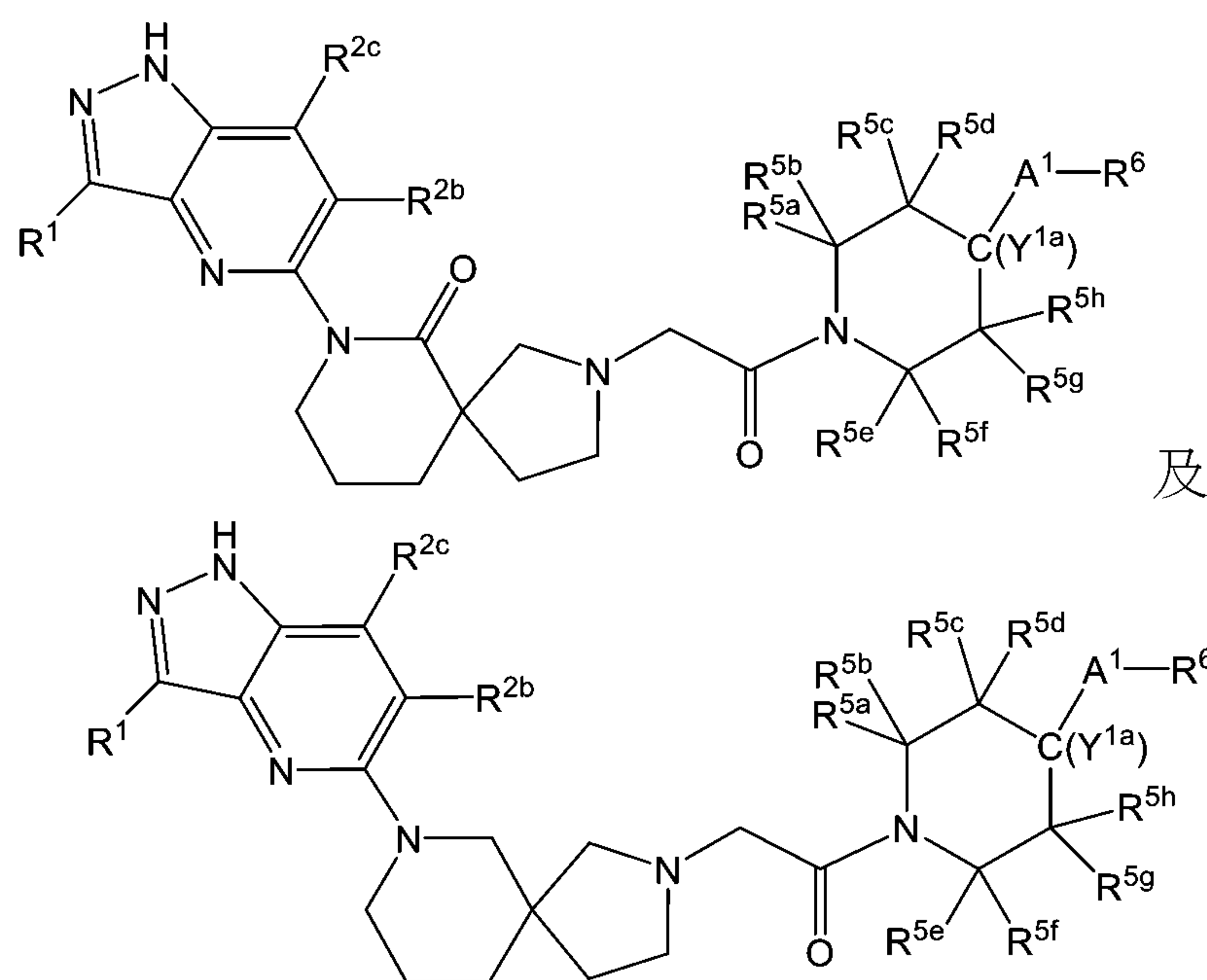
38. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y¹為N；R^{2a}不存在；Y²為C；R^{2b}為氫；Y³為C；R^{2c}為氫；各R^{4a}及各R^{4b}各為氫；X²為O；Y⁴為N；-----為單鍵；R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}及R^{5h}各為氫；且A¹為未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之5至6員單環雜芳基。
39. 如請求項38之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁶為未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之5至6員單環雜環基。
40. 如請求項38之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁶為未經取代或經取代之5至6員單環雜芳基。
41. 如請求項40之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁶選自由以下組成之群：三唑、噁二唑、噻二唑、咪唑及嘧啶。
42. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：



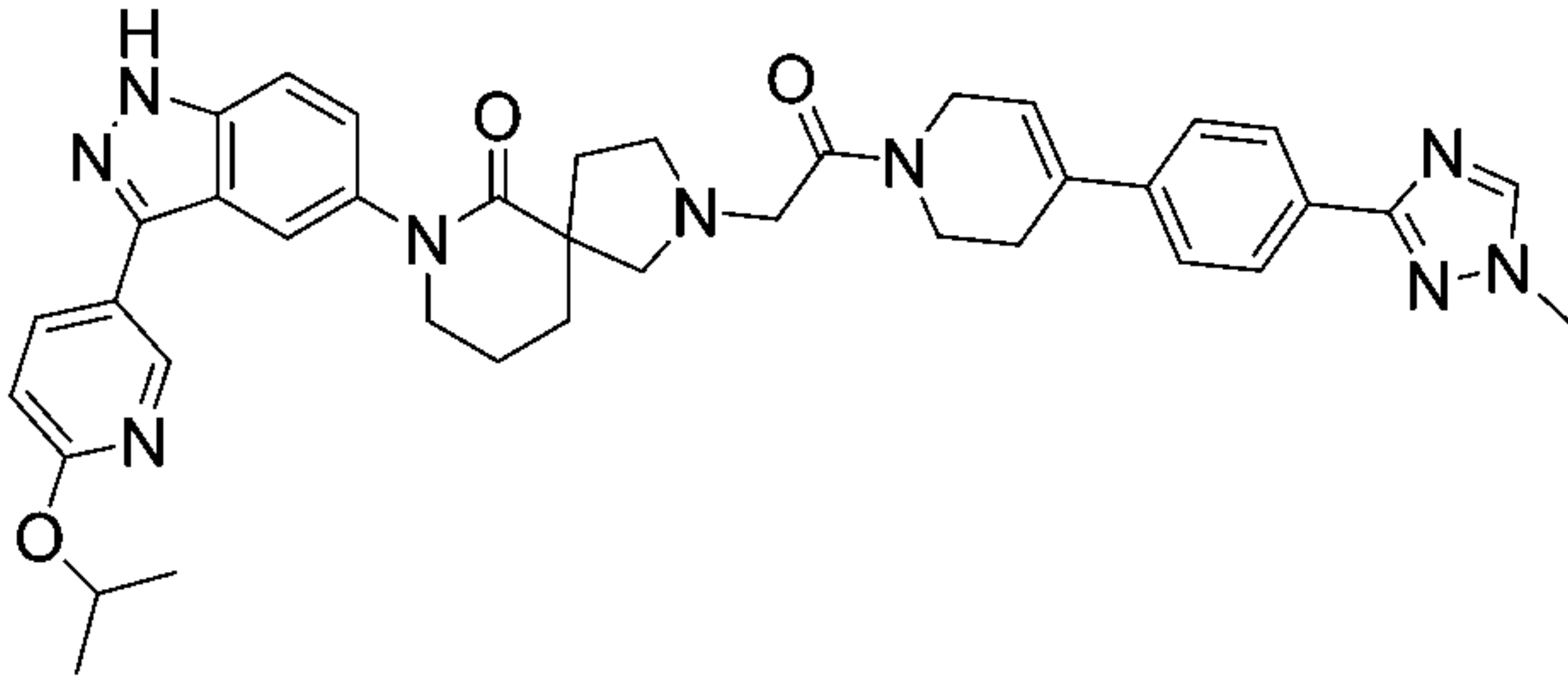
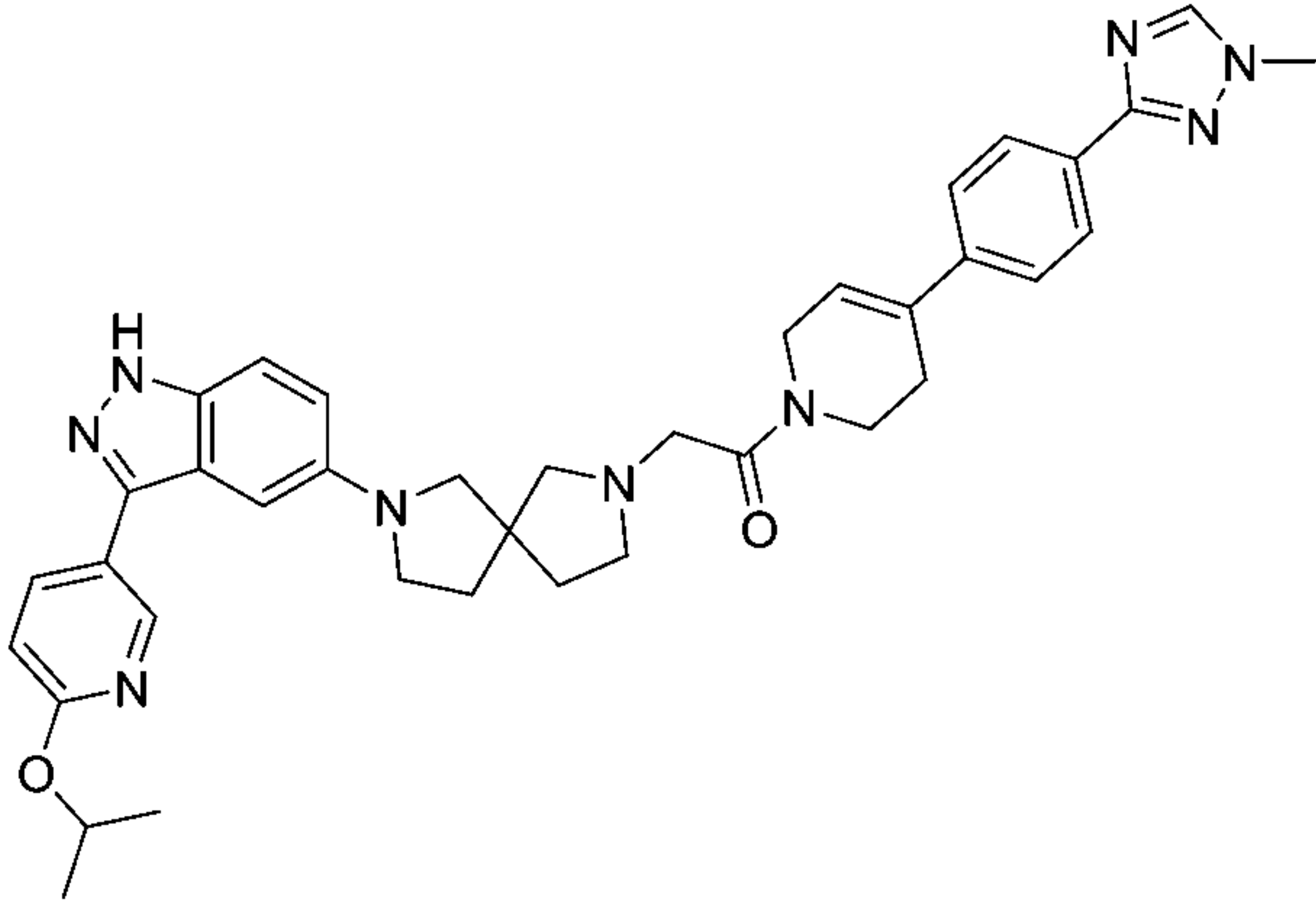
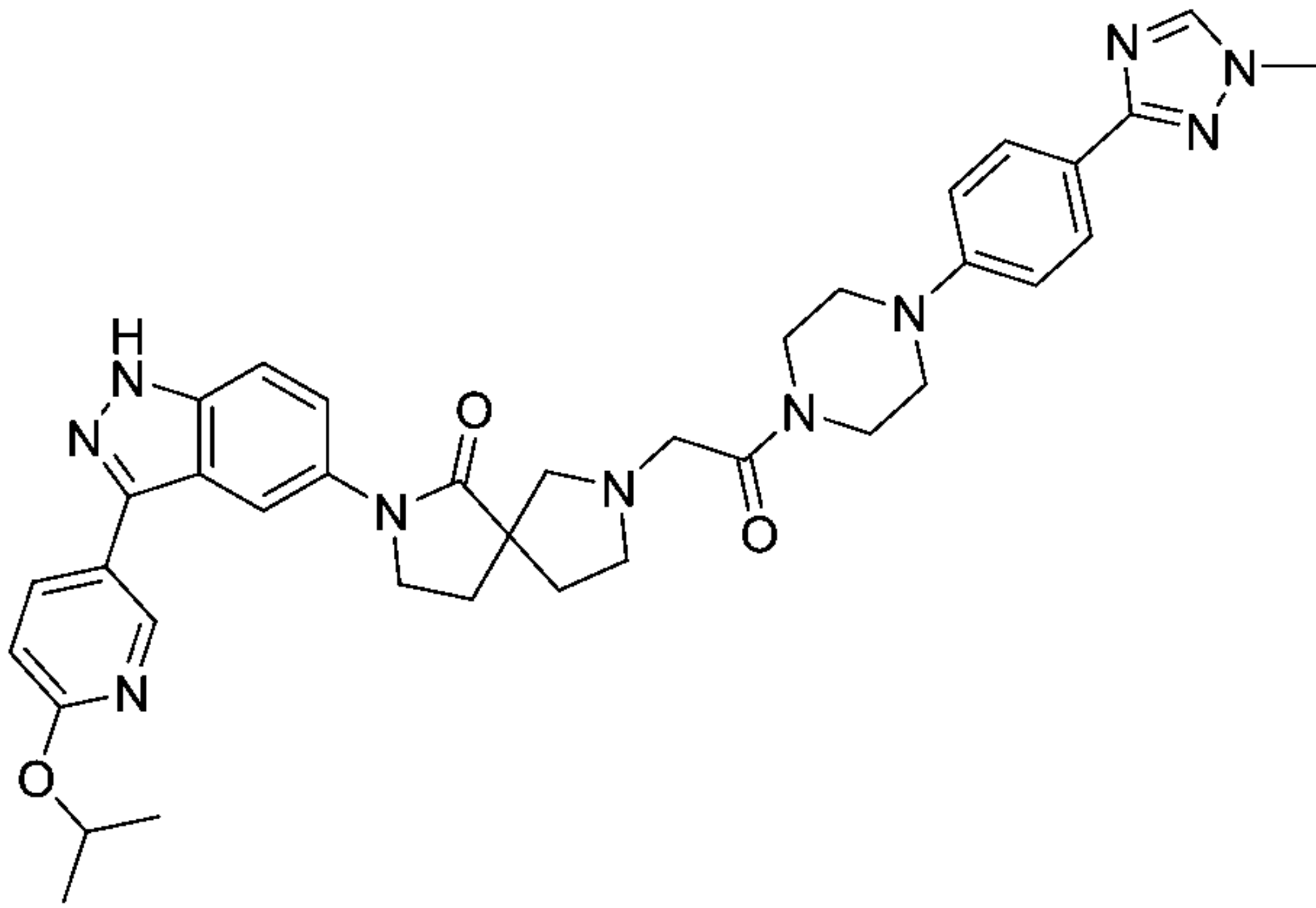
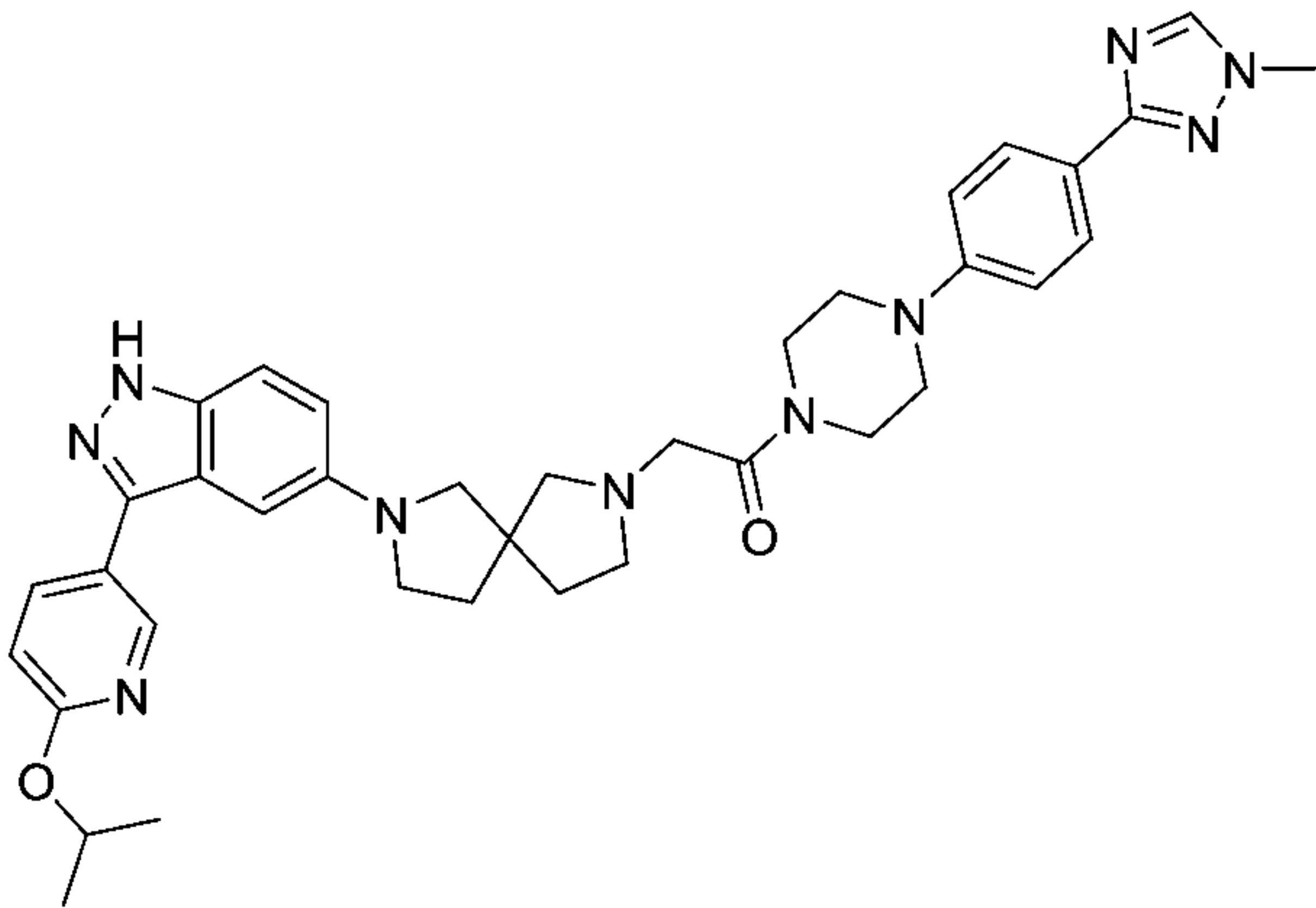
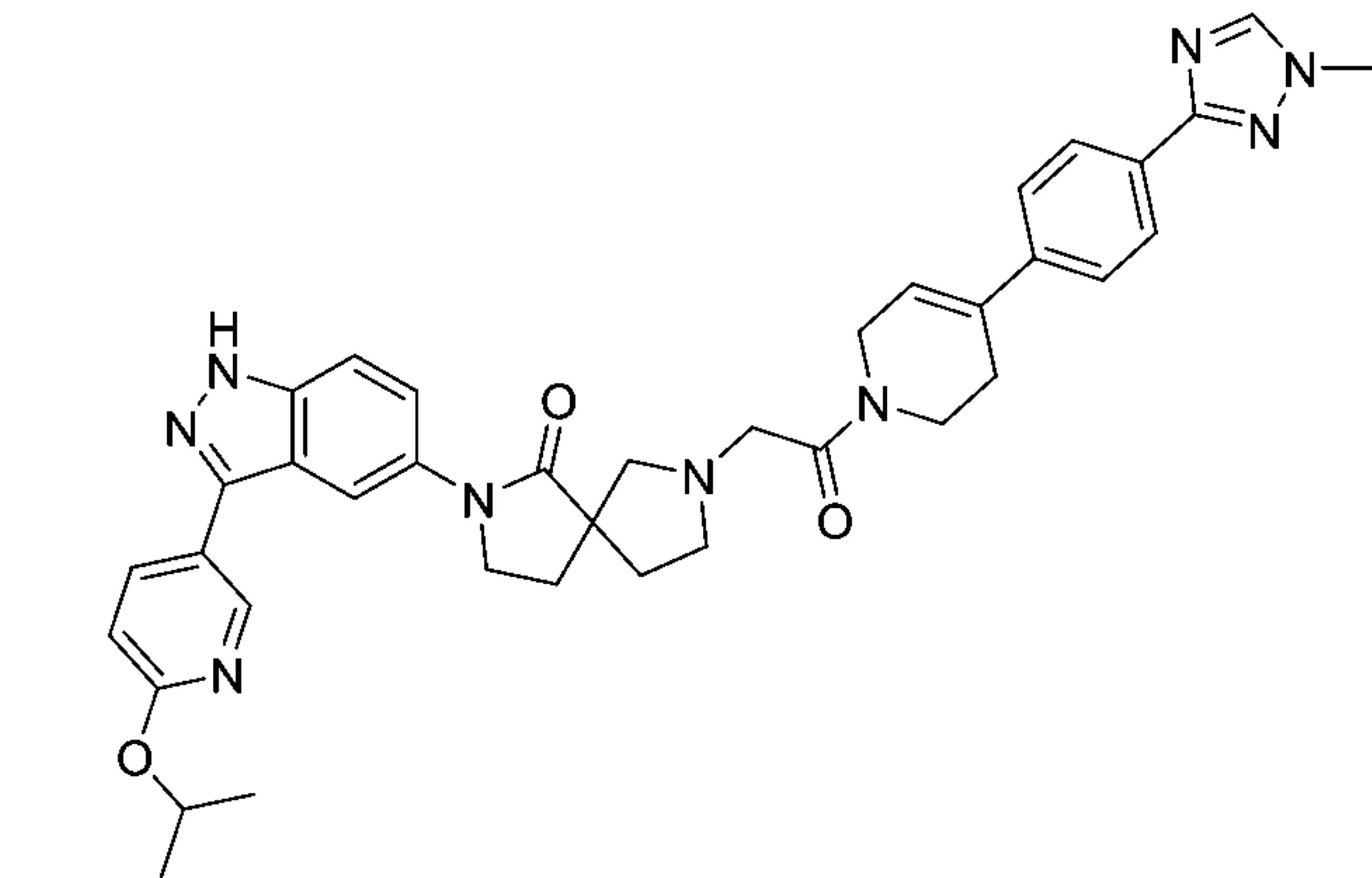


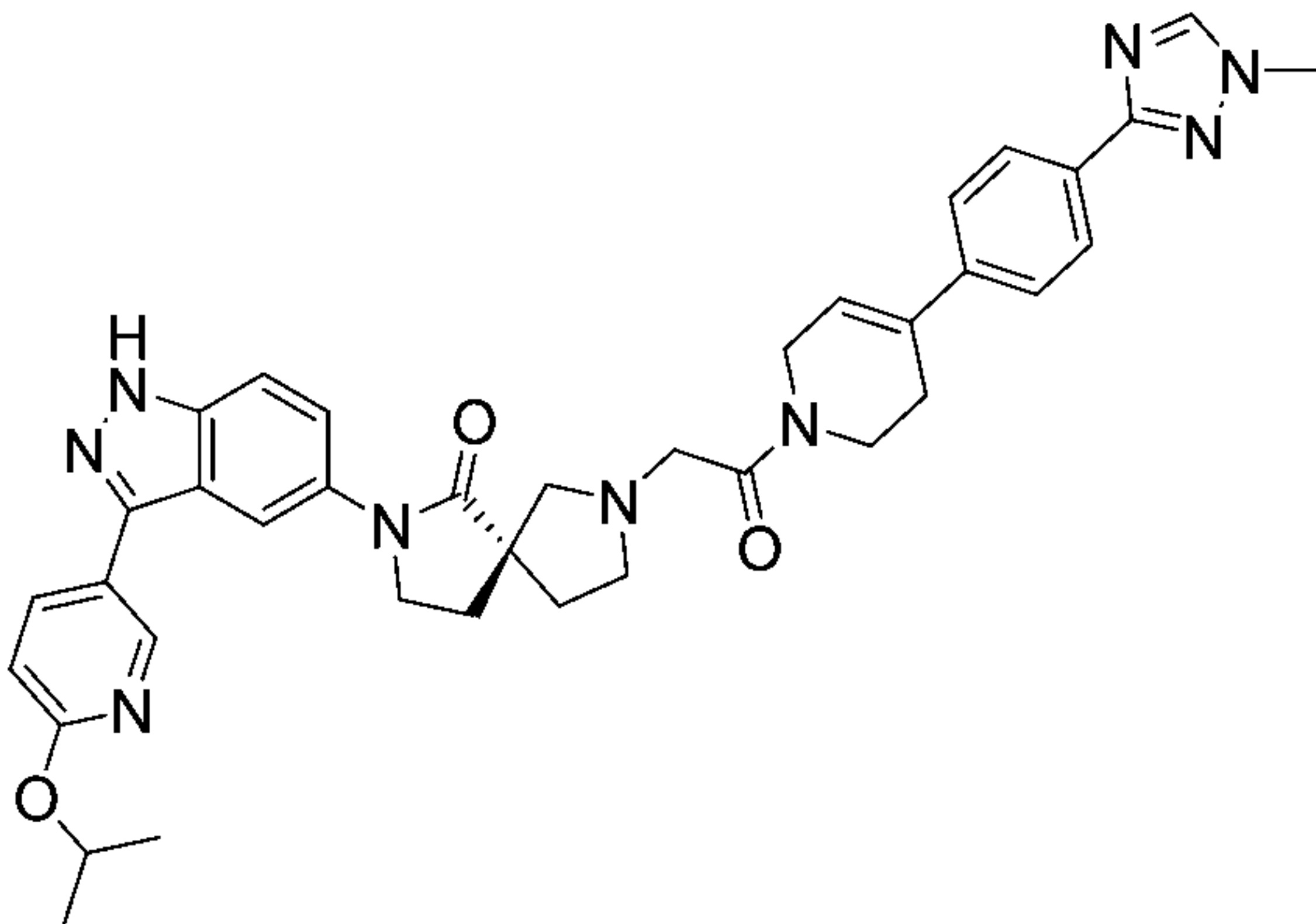
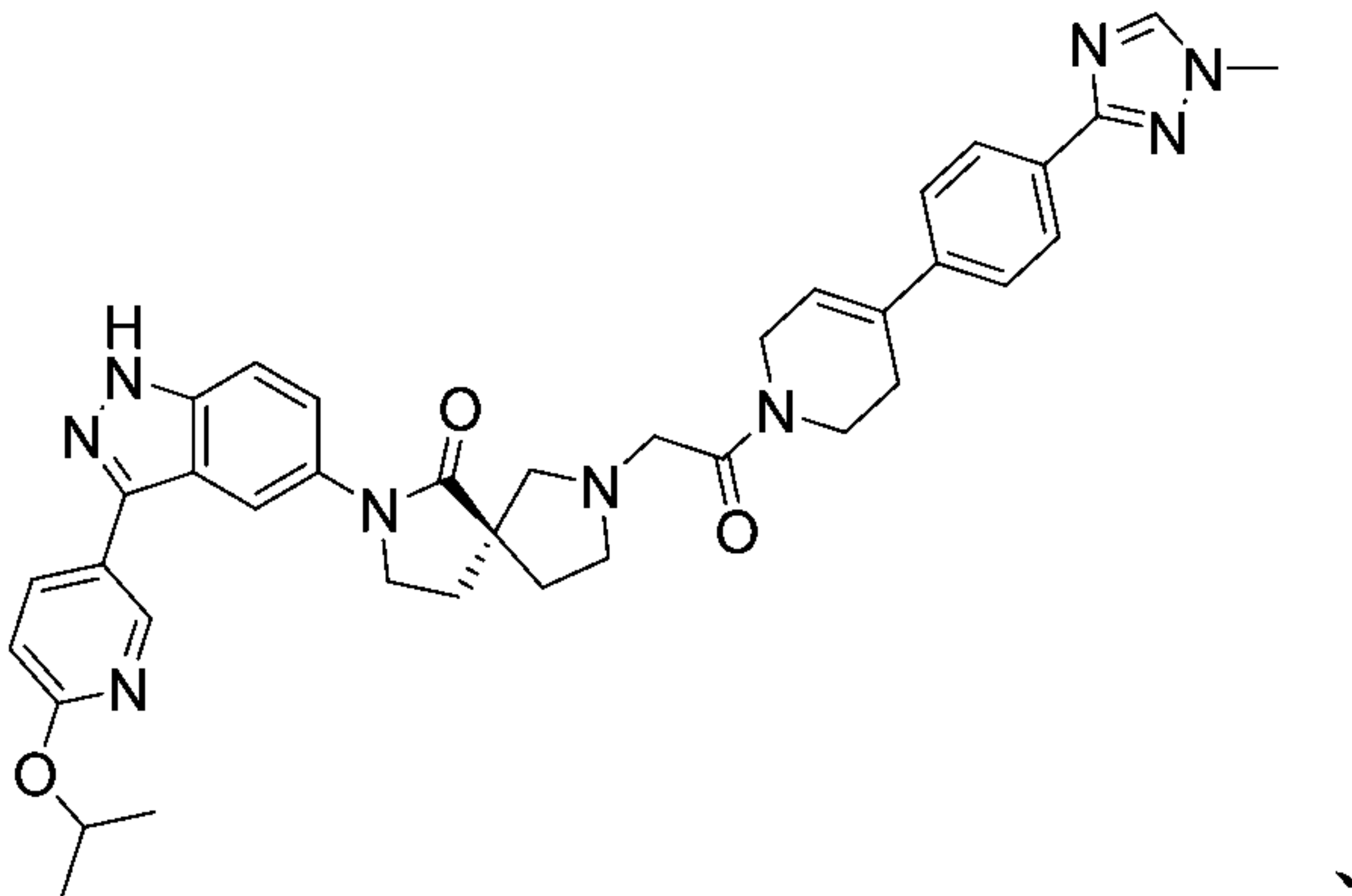
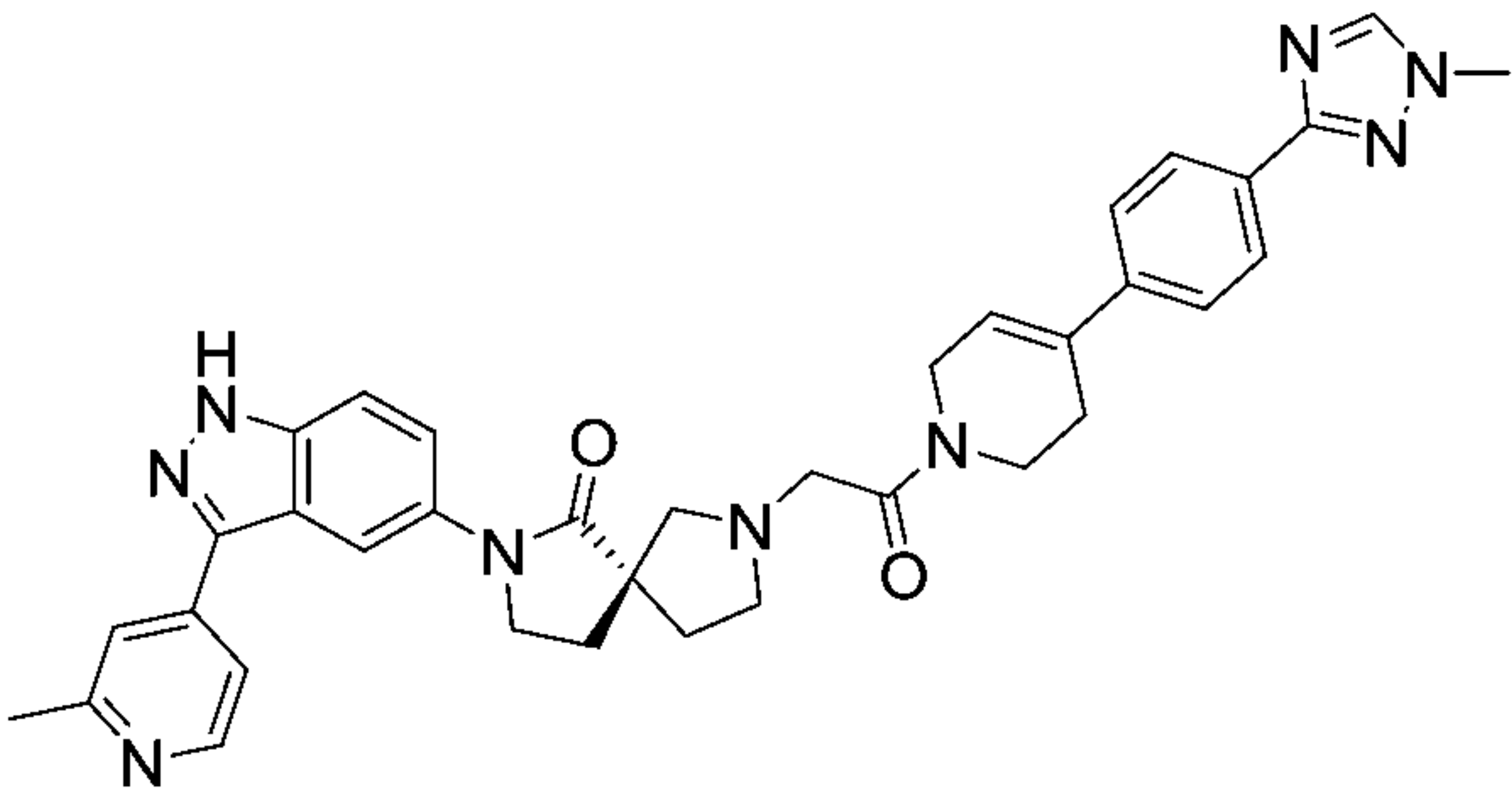
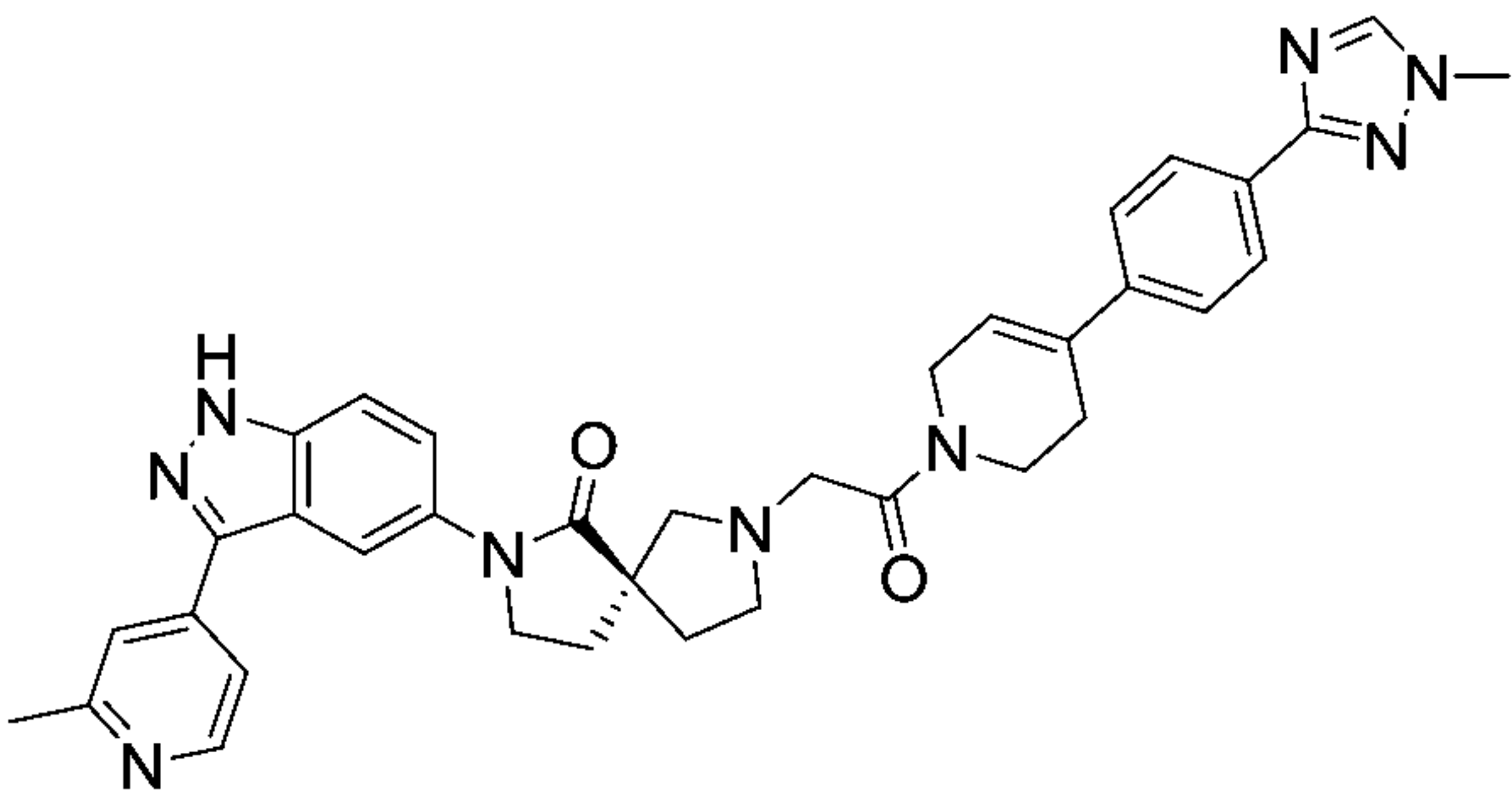
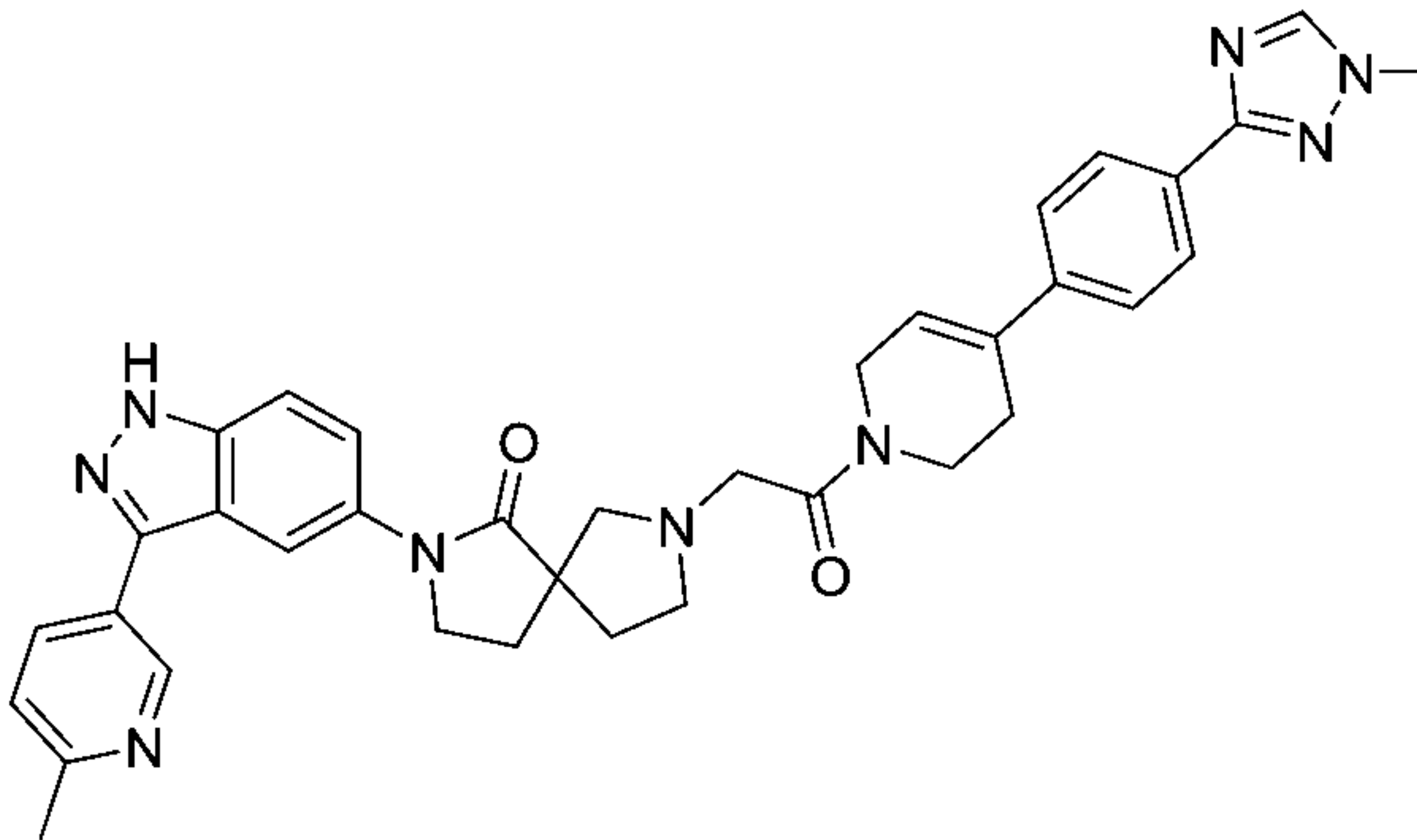
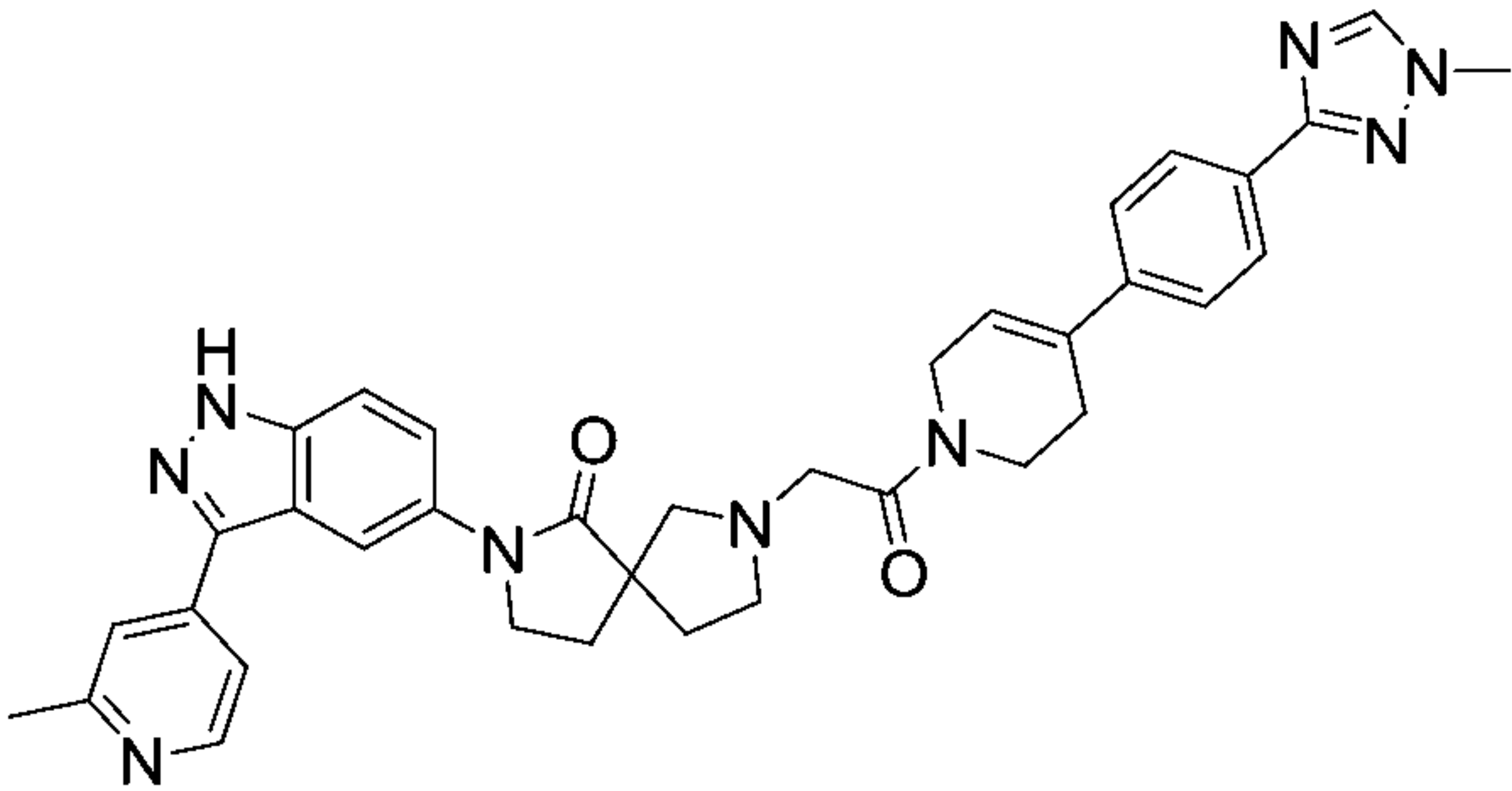


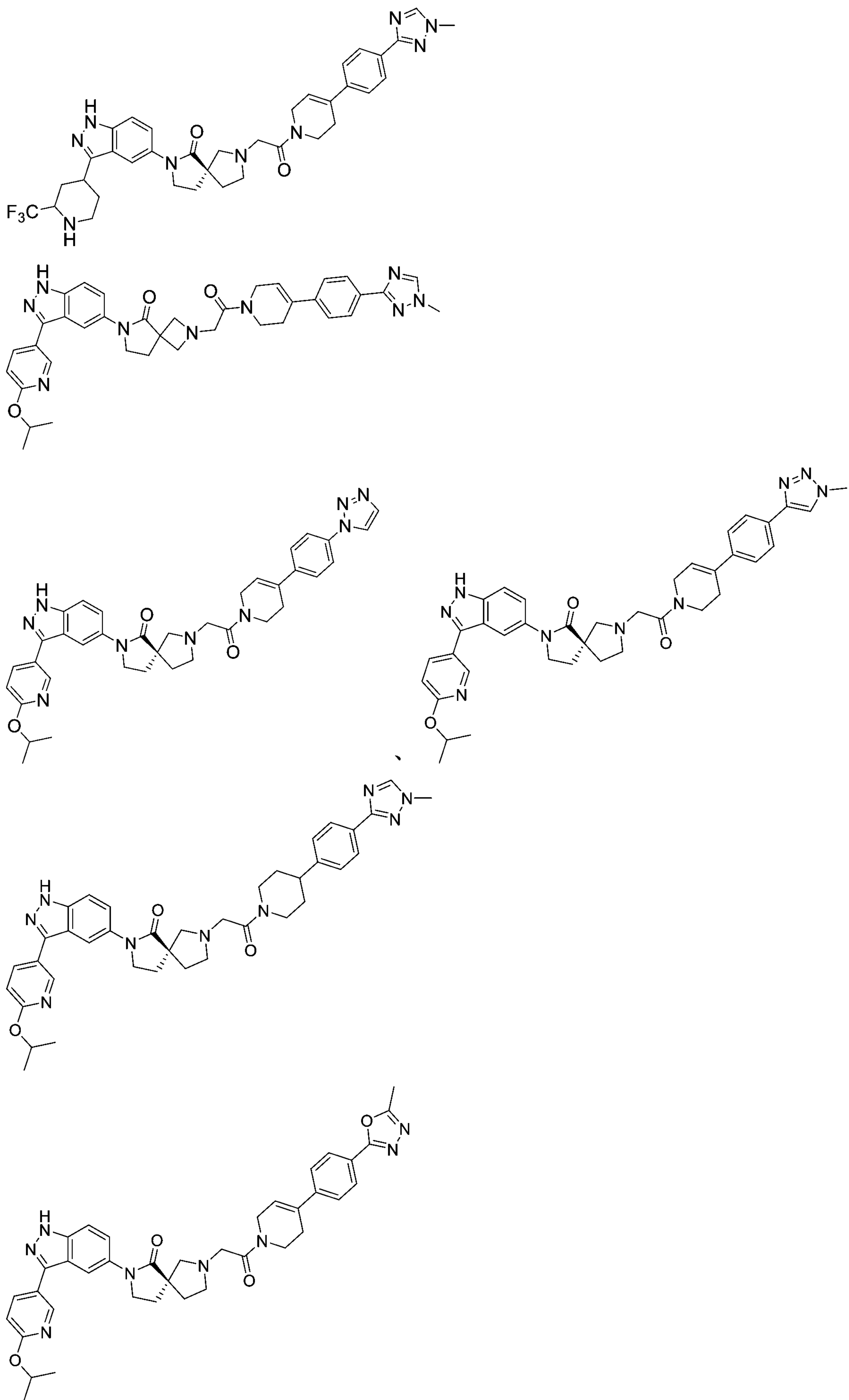


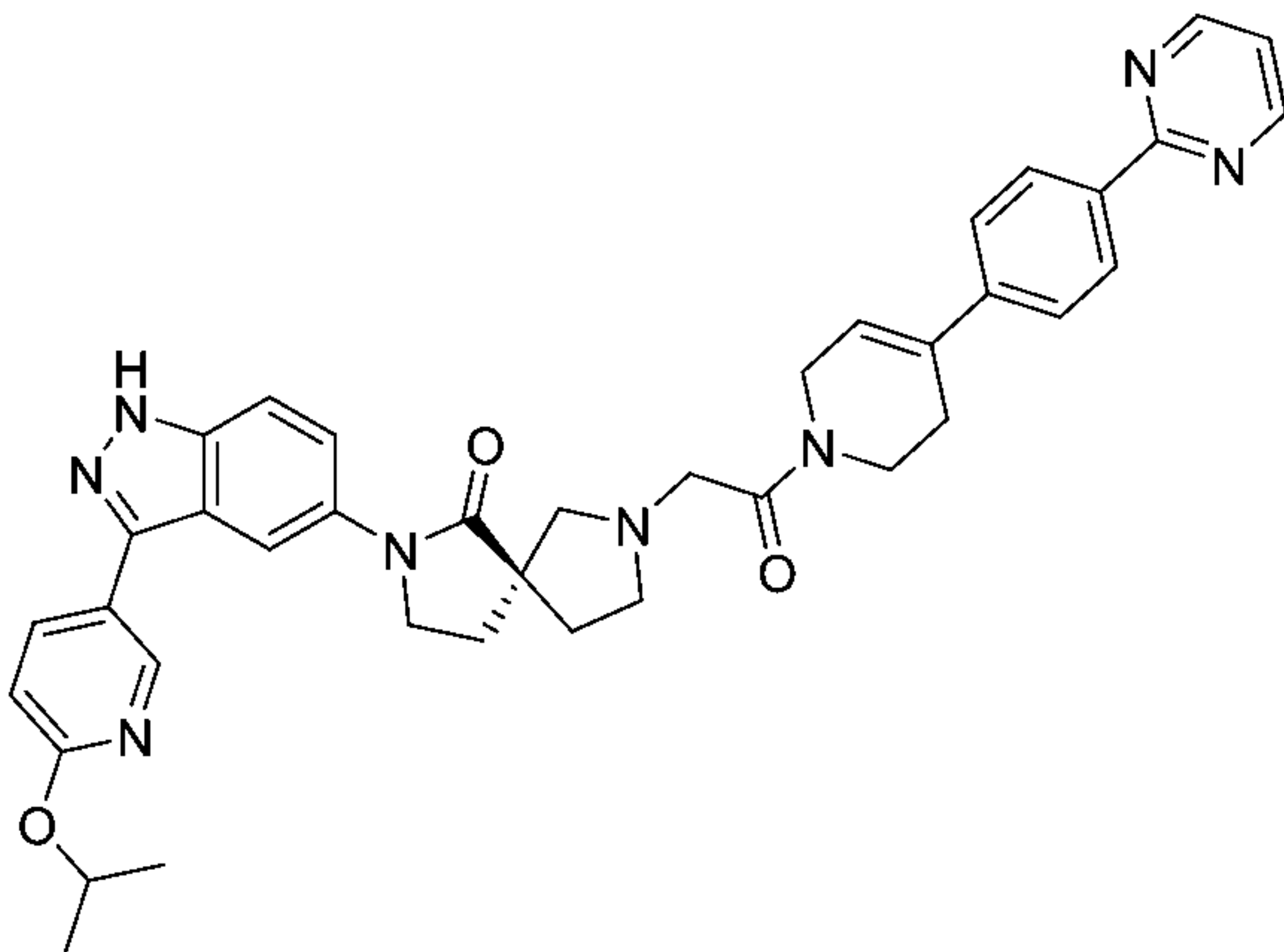
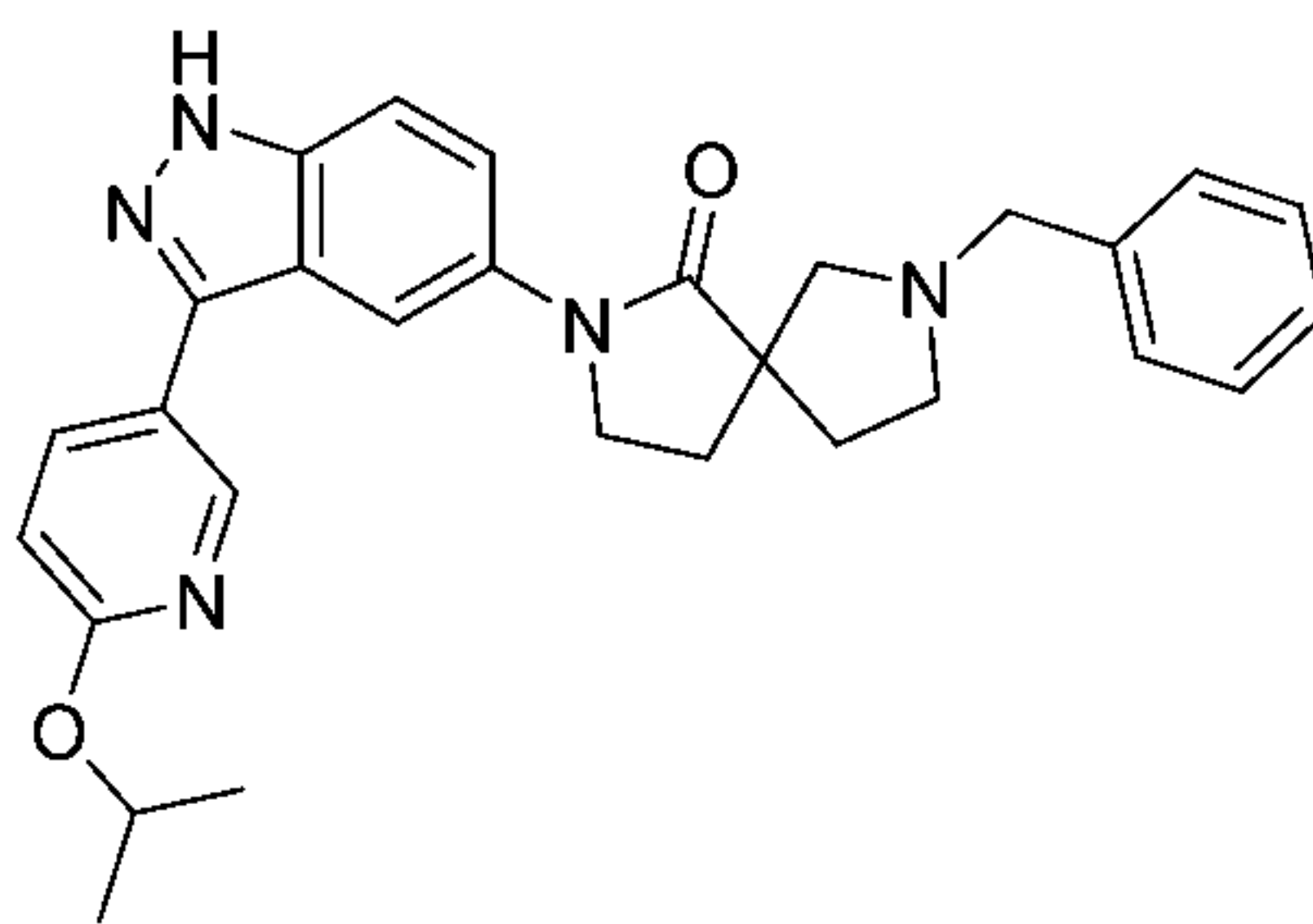
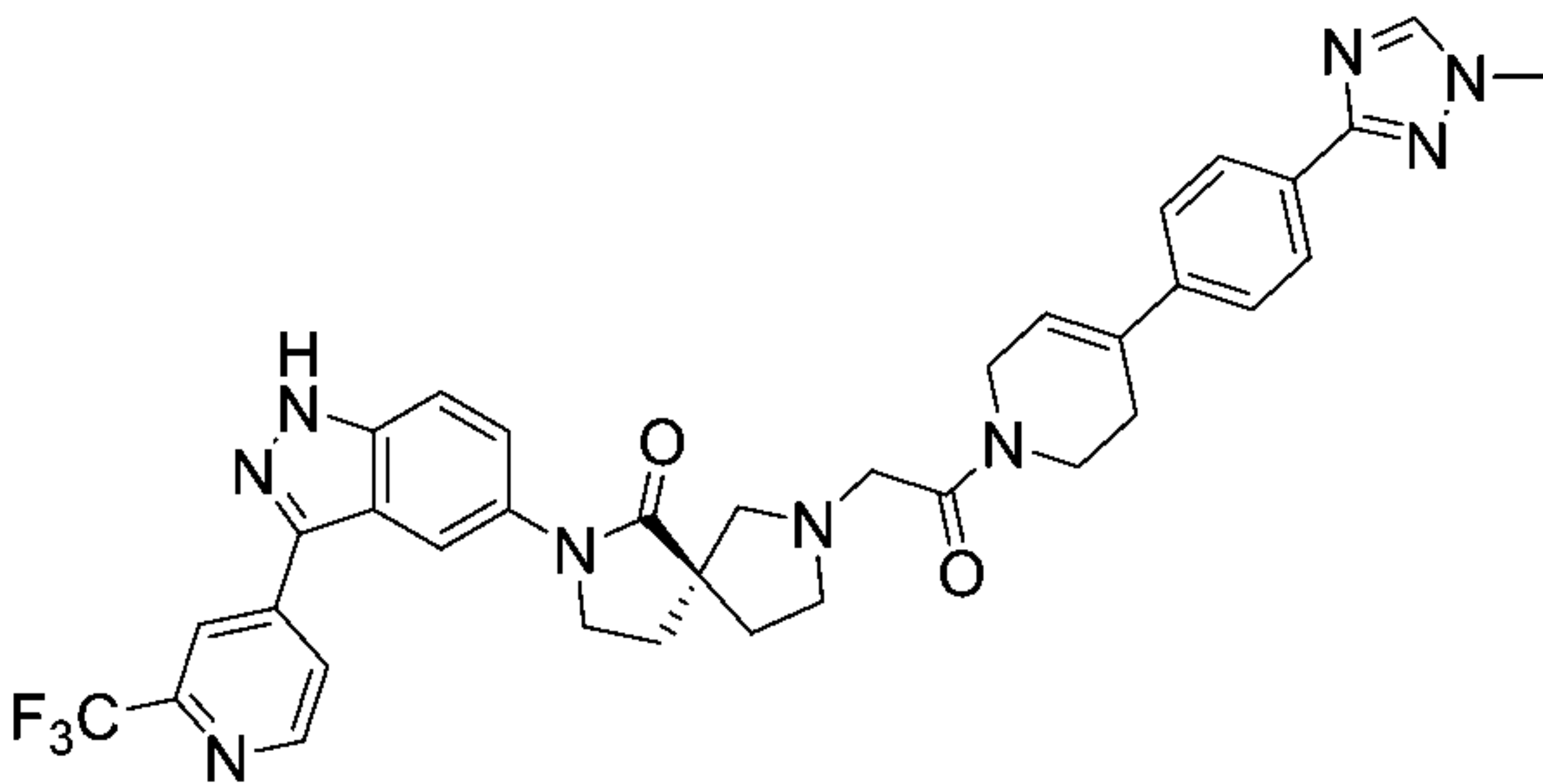
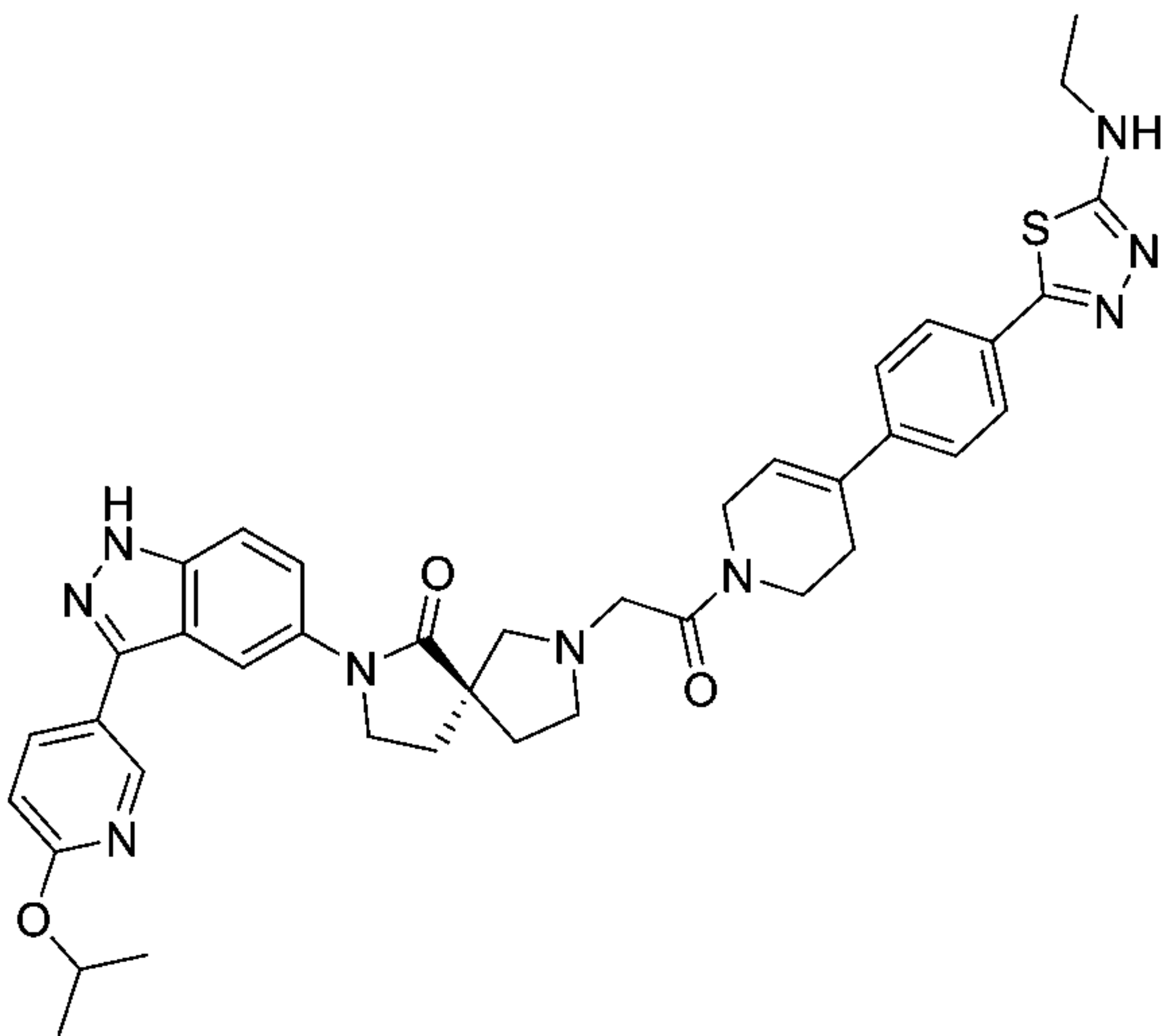
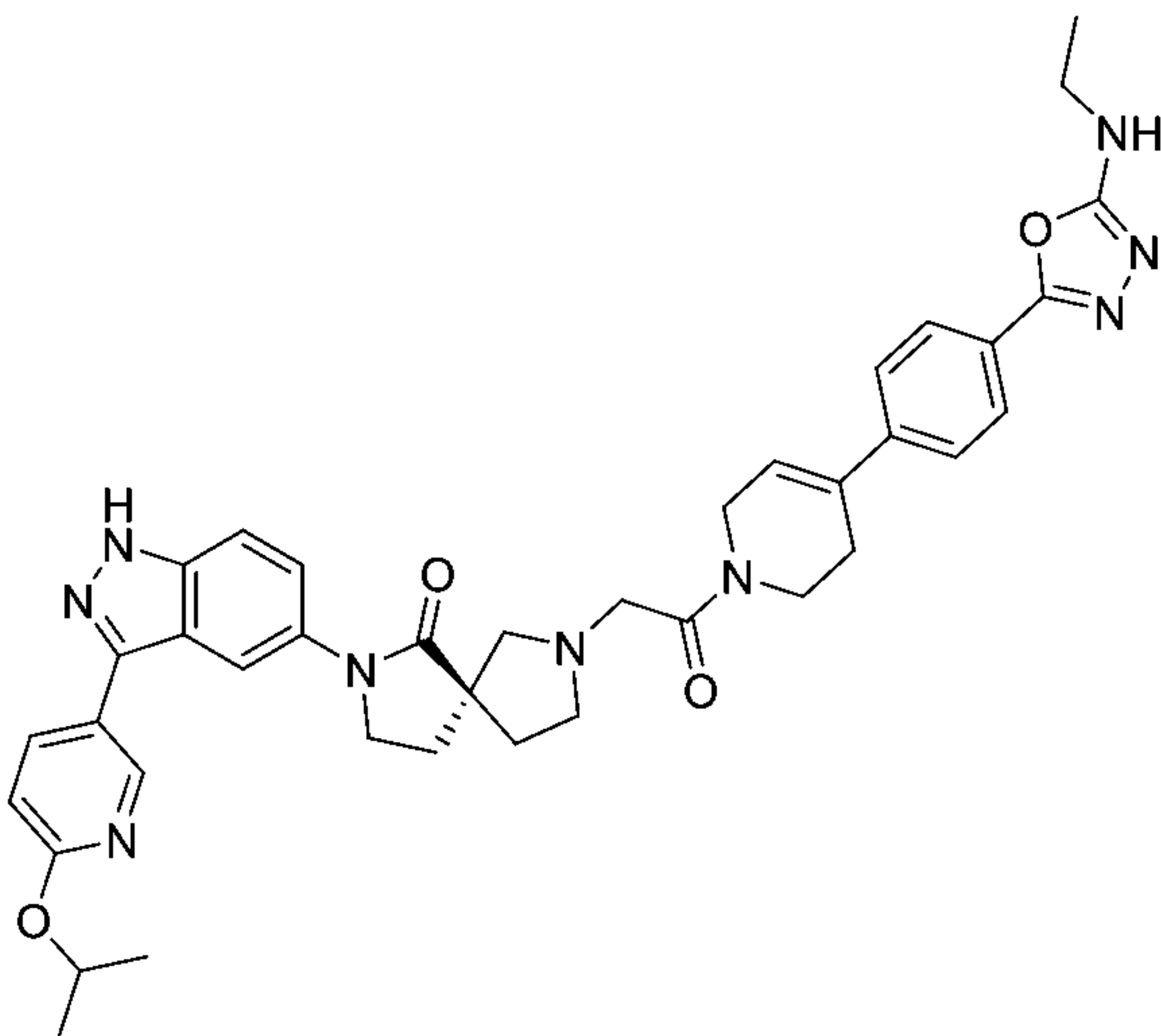


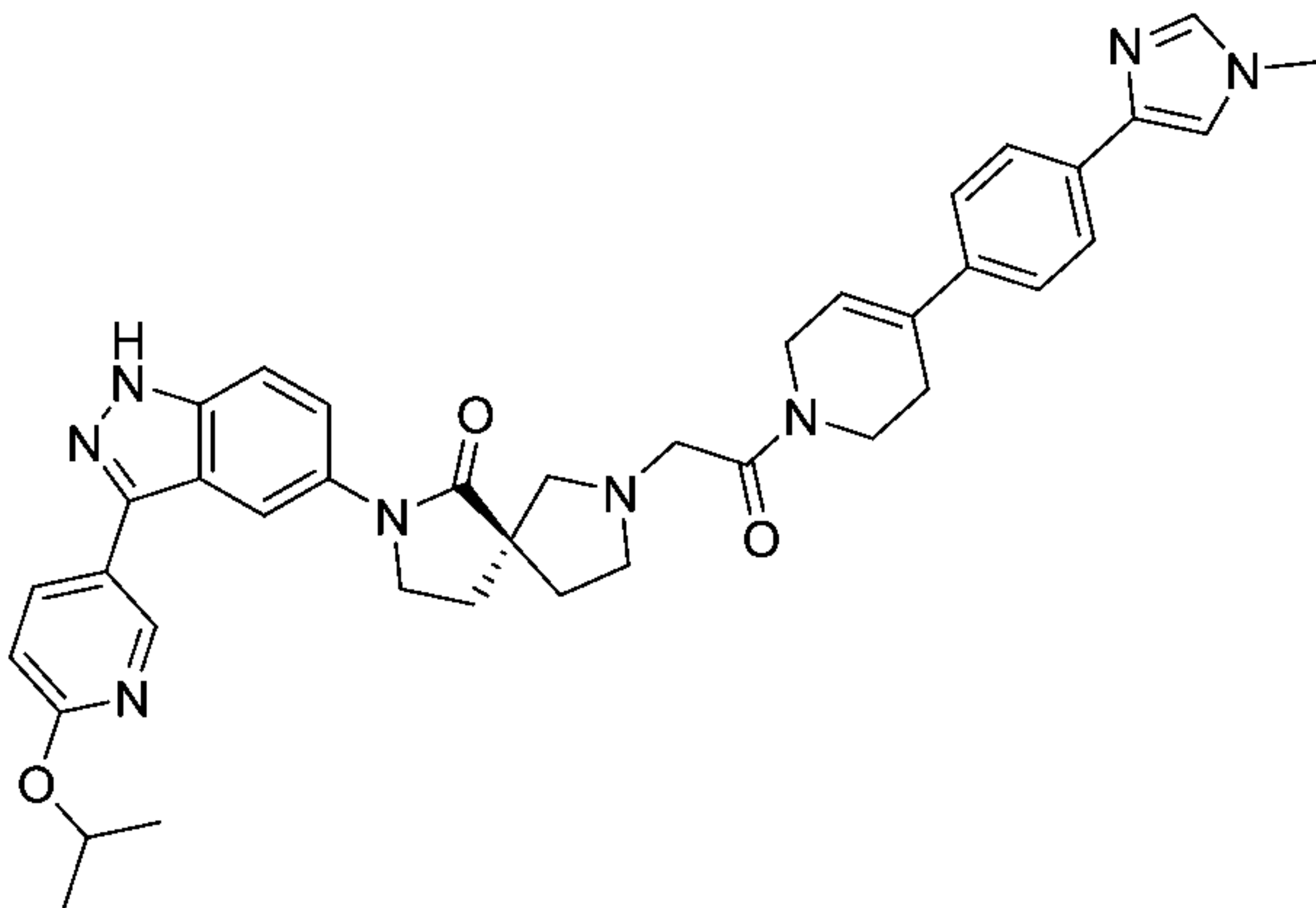
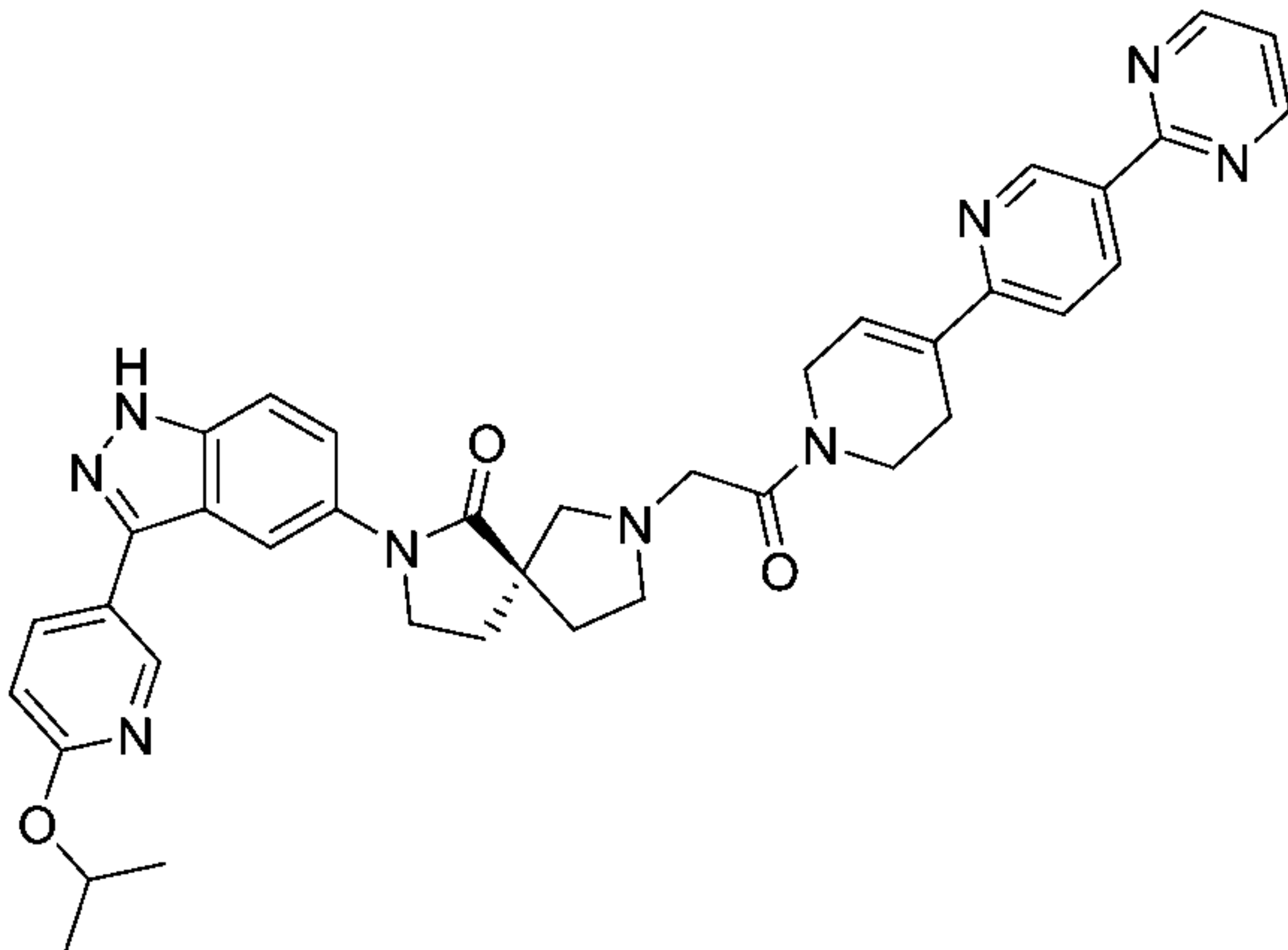
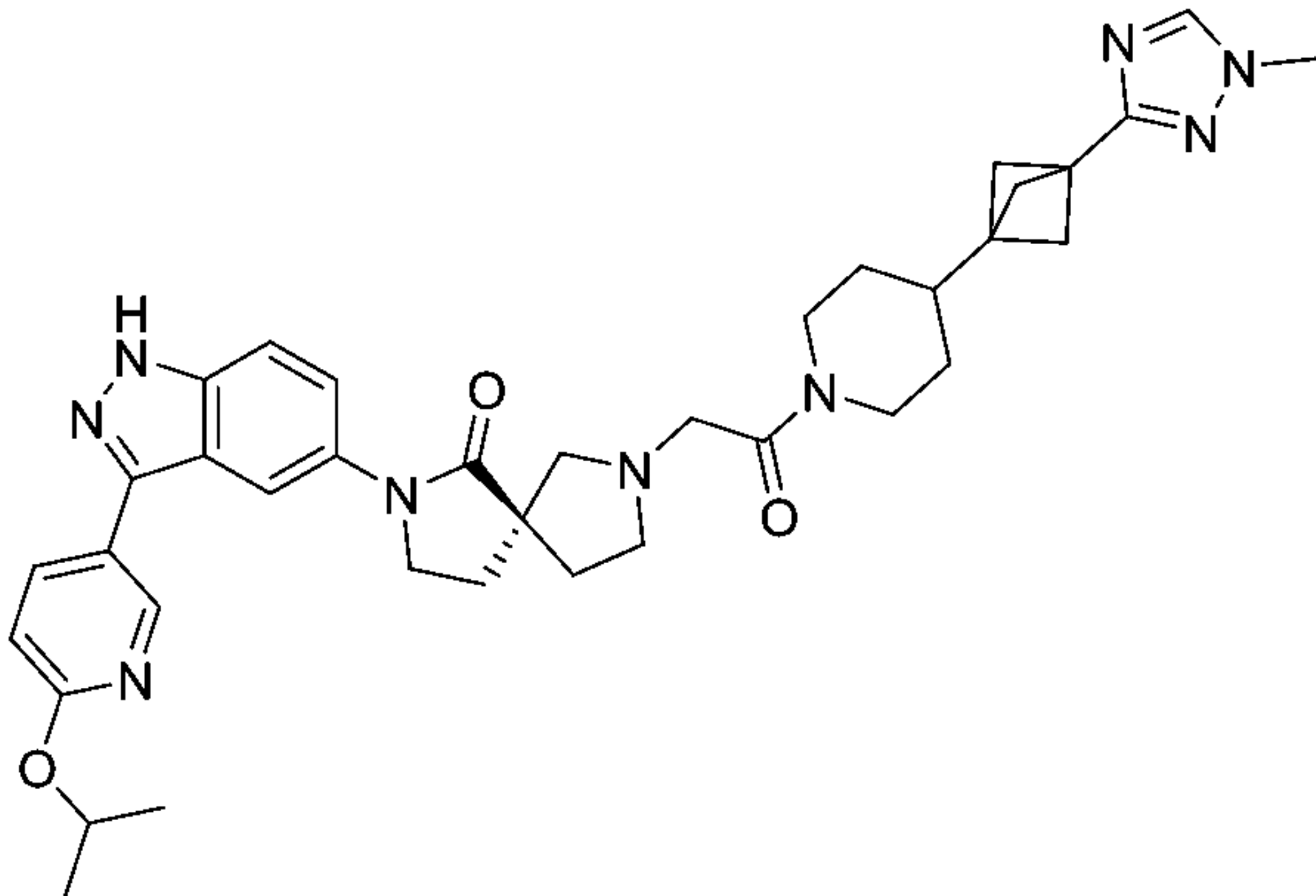
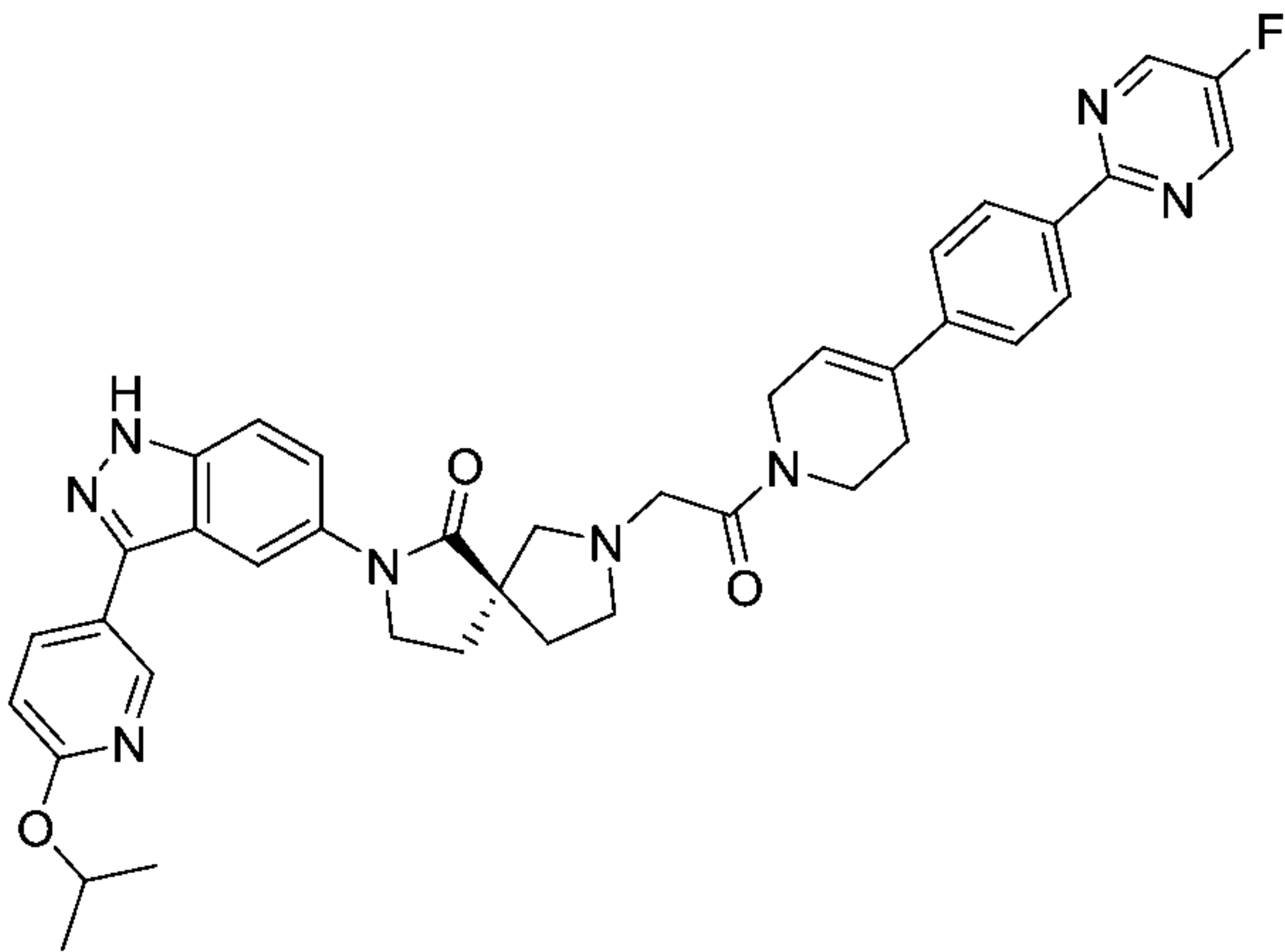
43. 如請求項42之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為氫、氰基、未經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、胺基、經 C_{1-6} 烷基單取代之胺基或經 C_{1-6} 烷基二取代之胺基；且 R^6 為未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之5至6員單環雜芳基；或其中 R^1 為視情況經取代之 C_{3-8} 環烷基；且 R^6 為未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之5至6員單環雜芳基。
44. 如請求項42之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為未經取代之苯基、未經取代或經取代之5至10員單環或雙環雜芳基或未經取代或經取代之5至10員單環或雙環雜環基；且 R^6 為未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之5至6員單環雜芳基。
45. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：

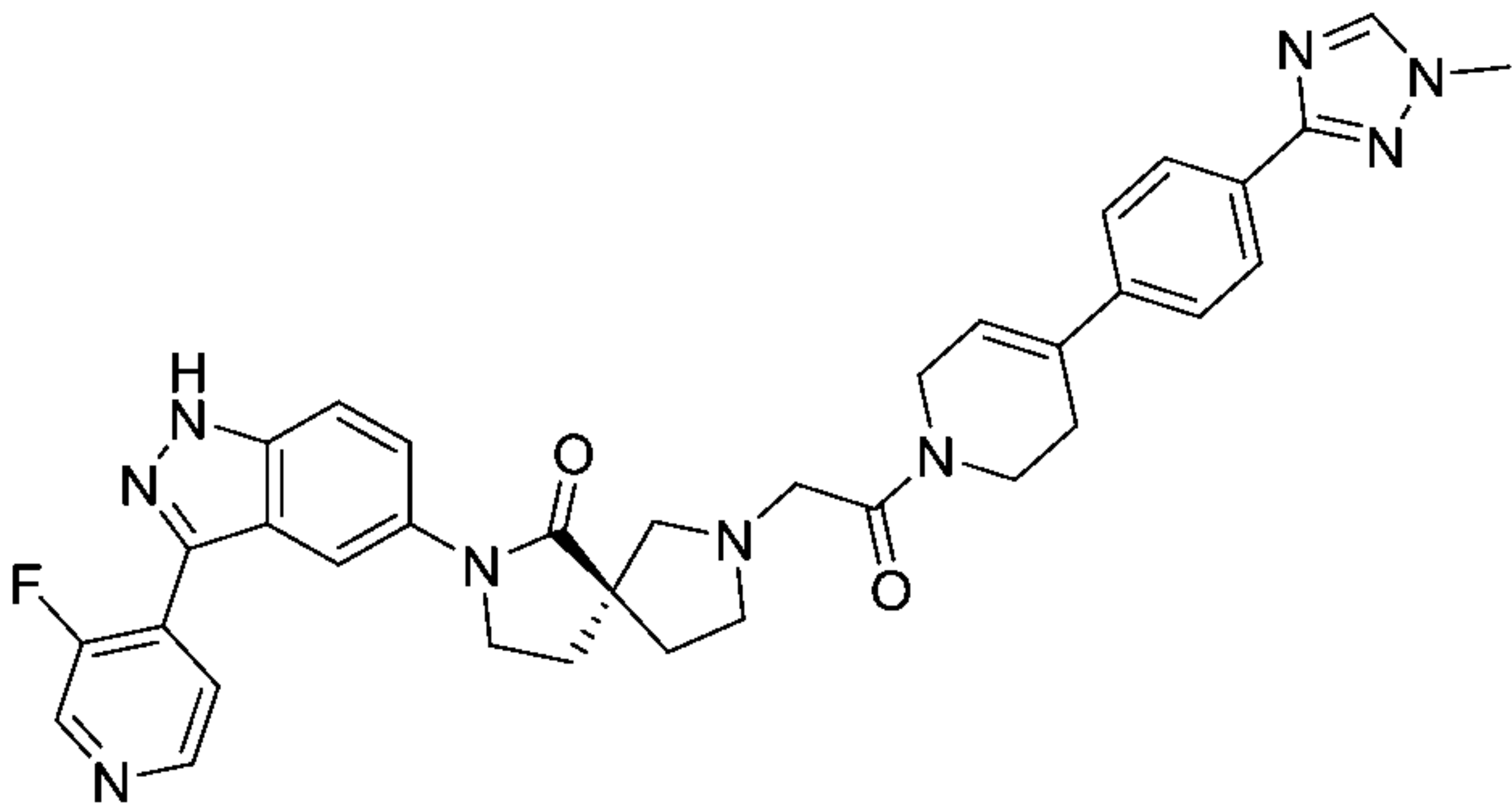
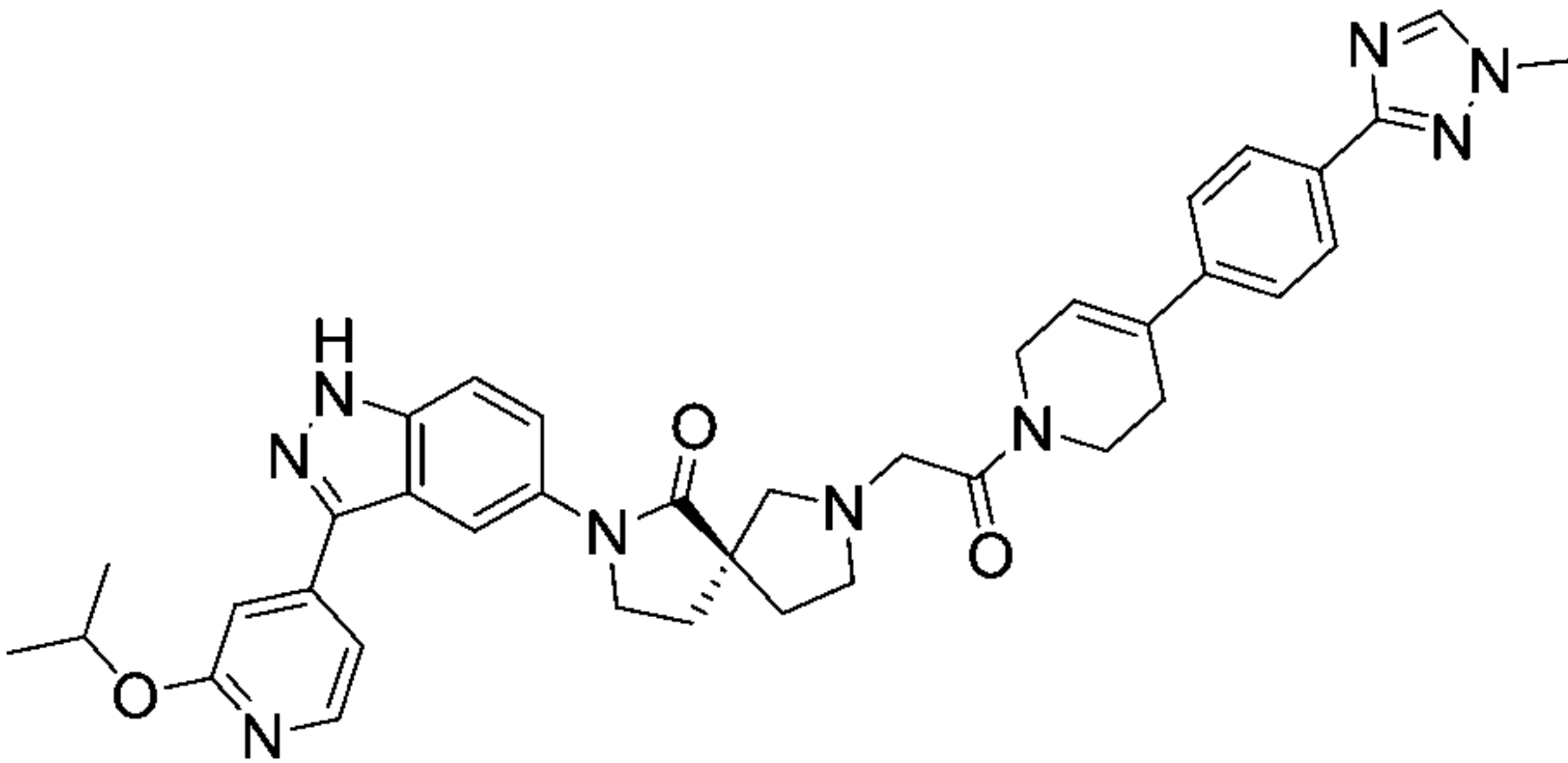
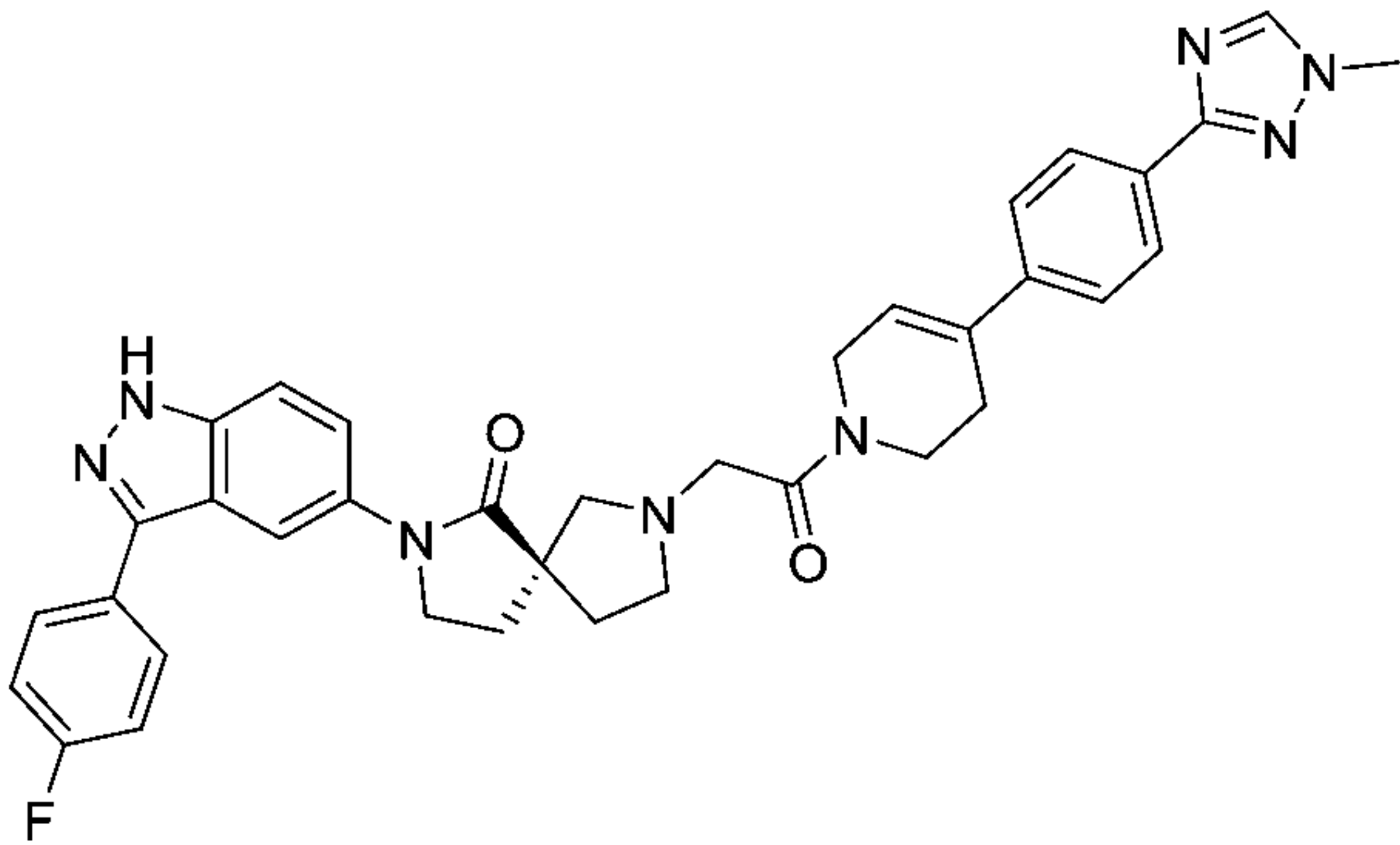
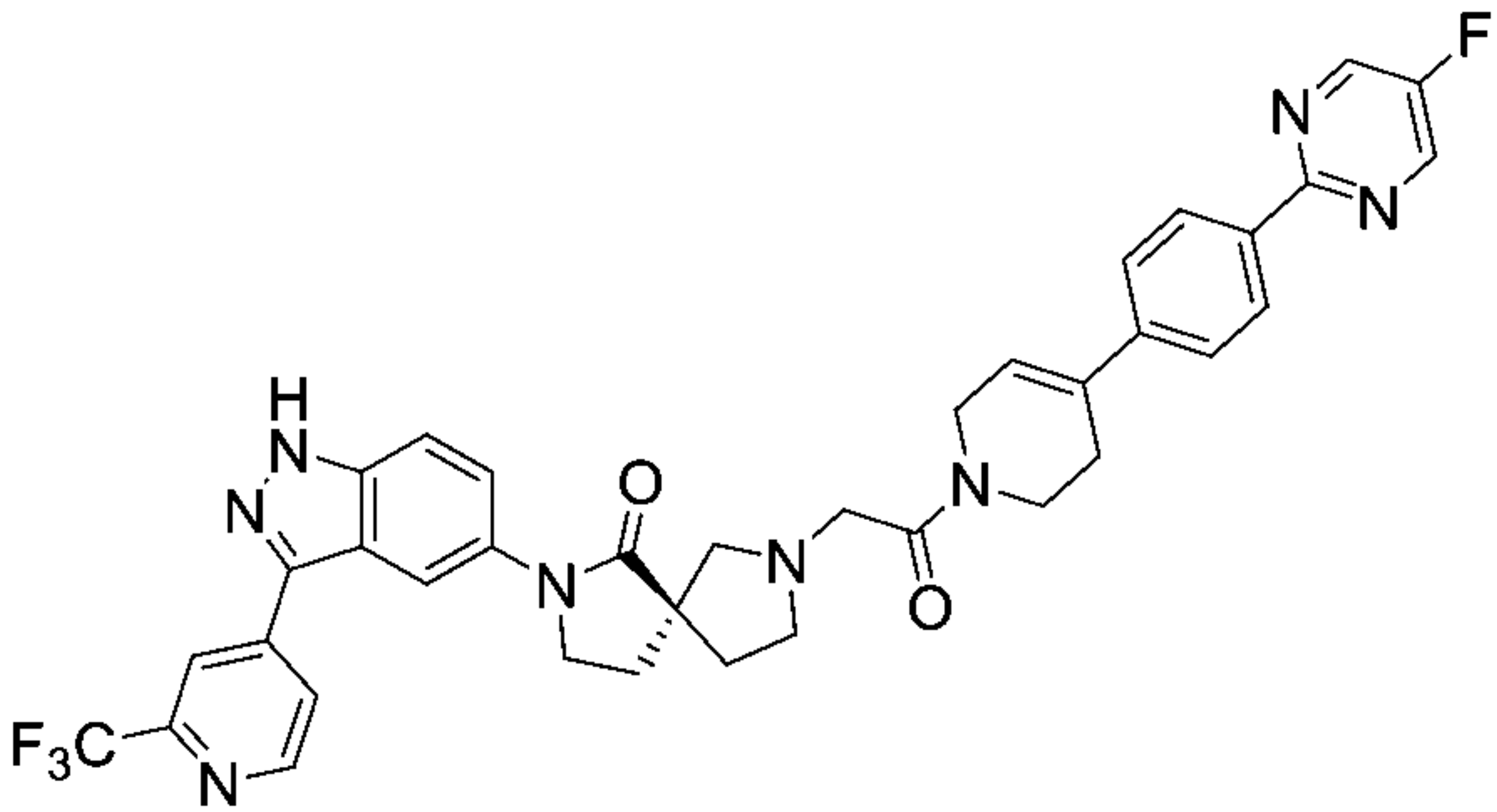
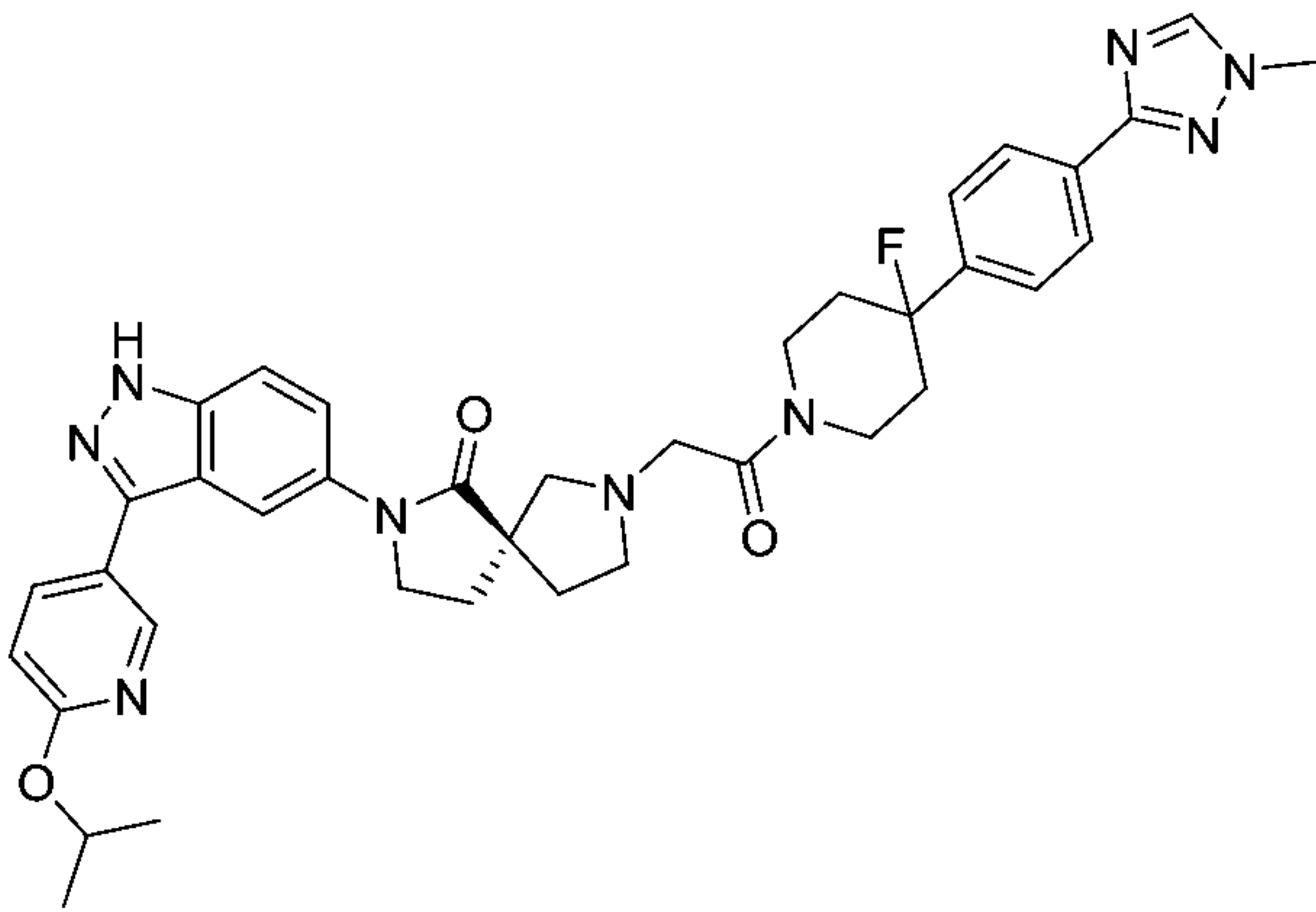


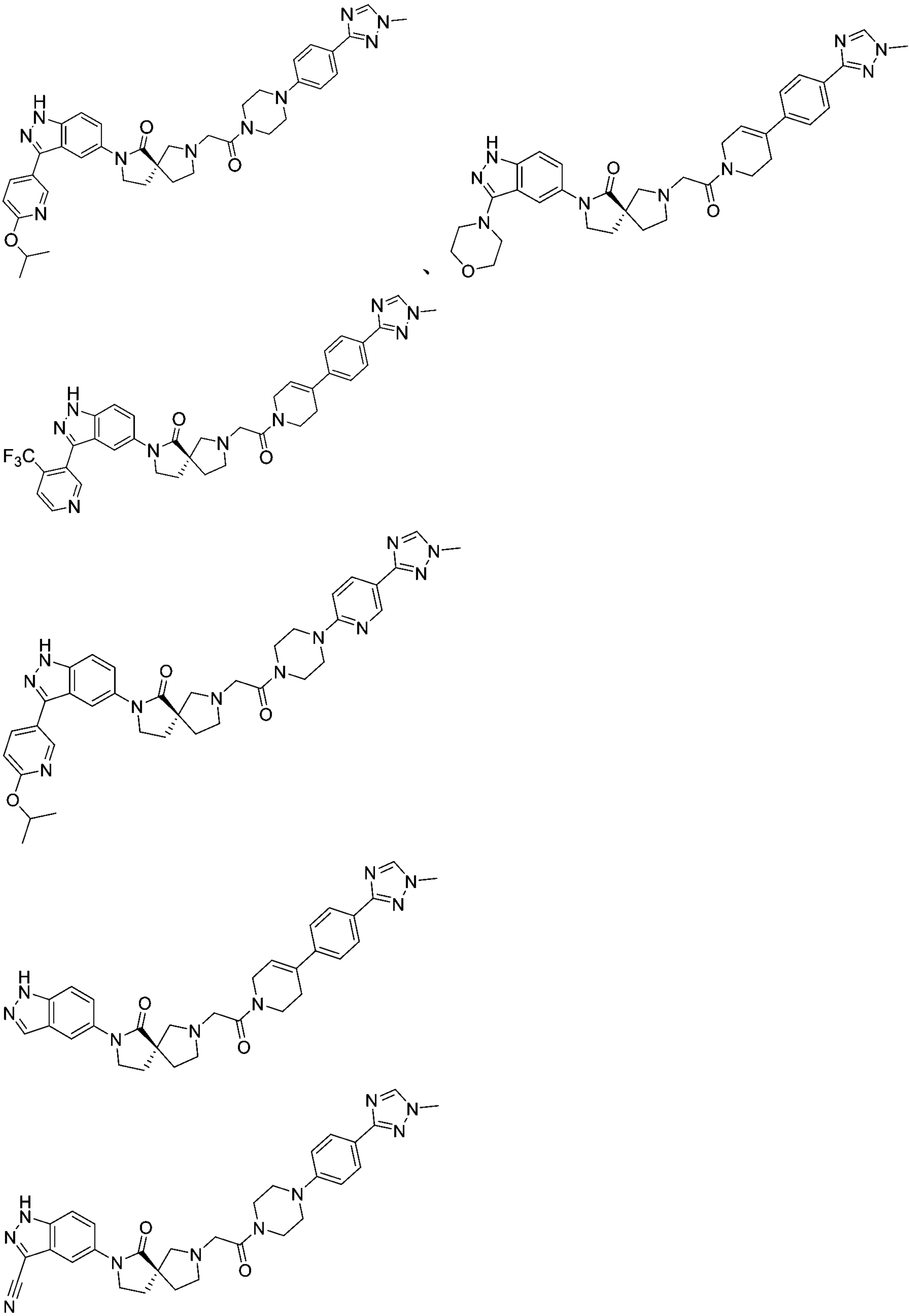


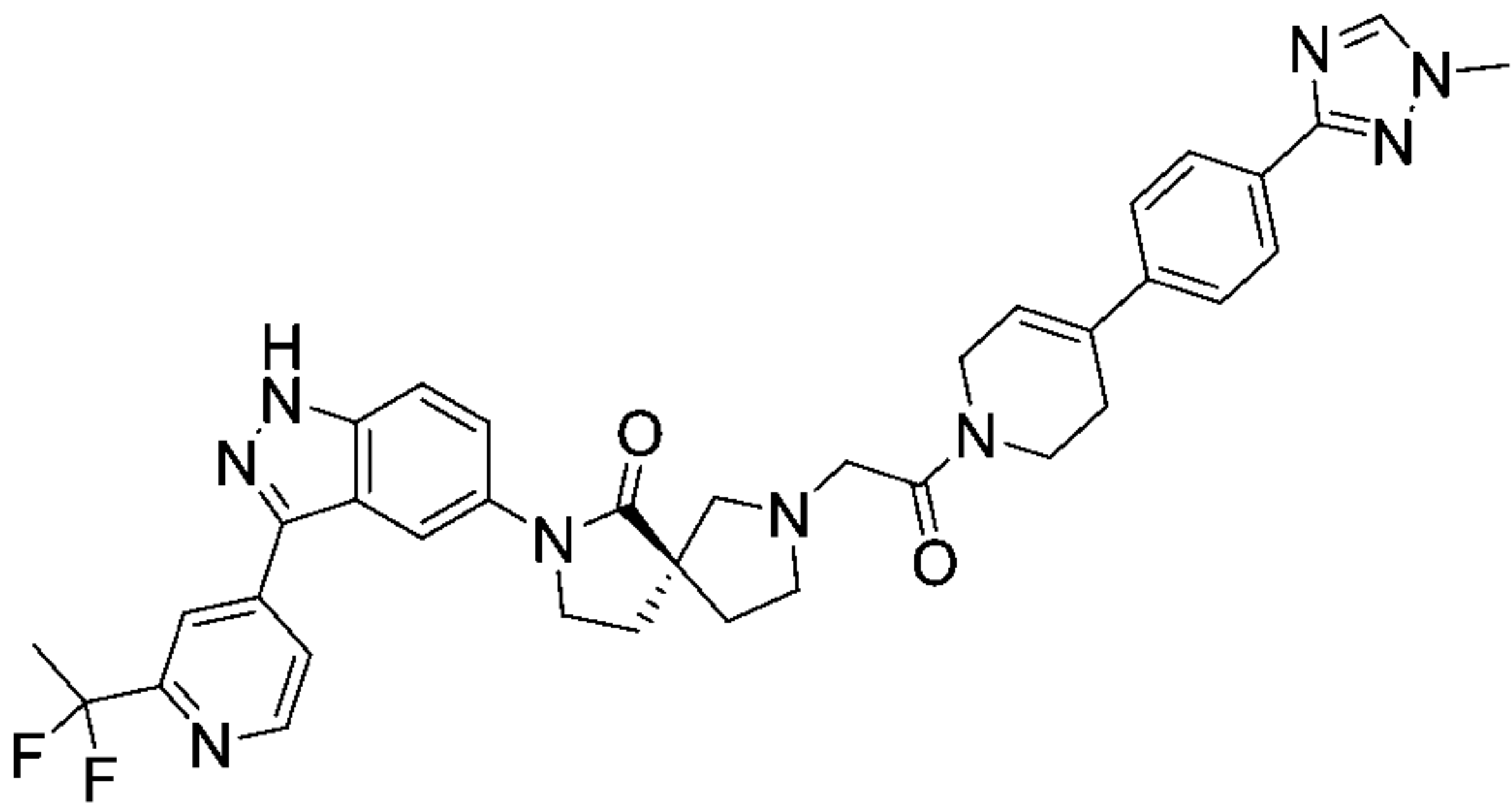




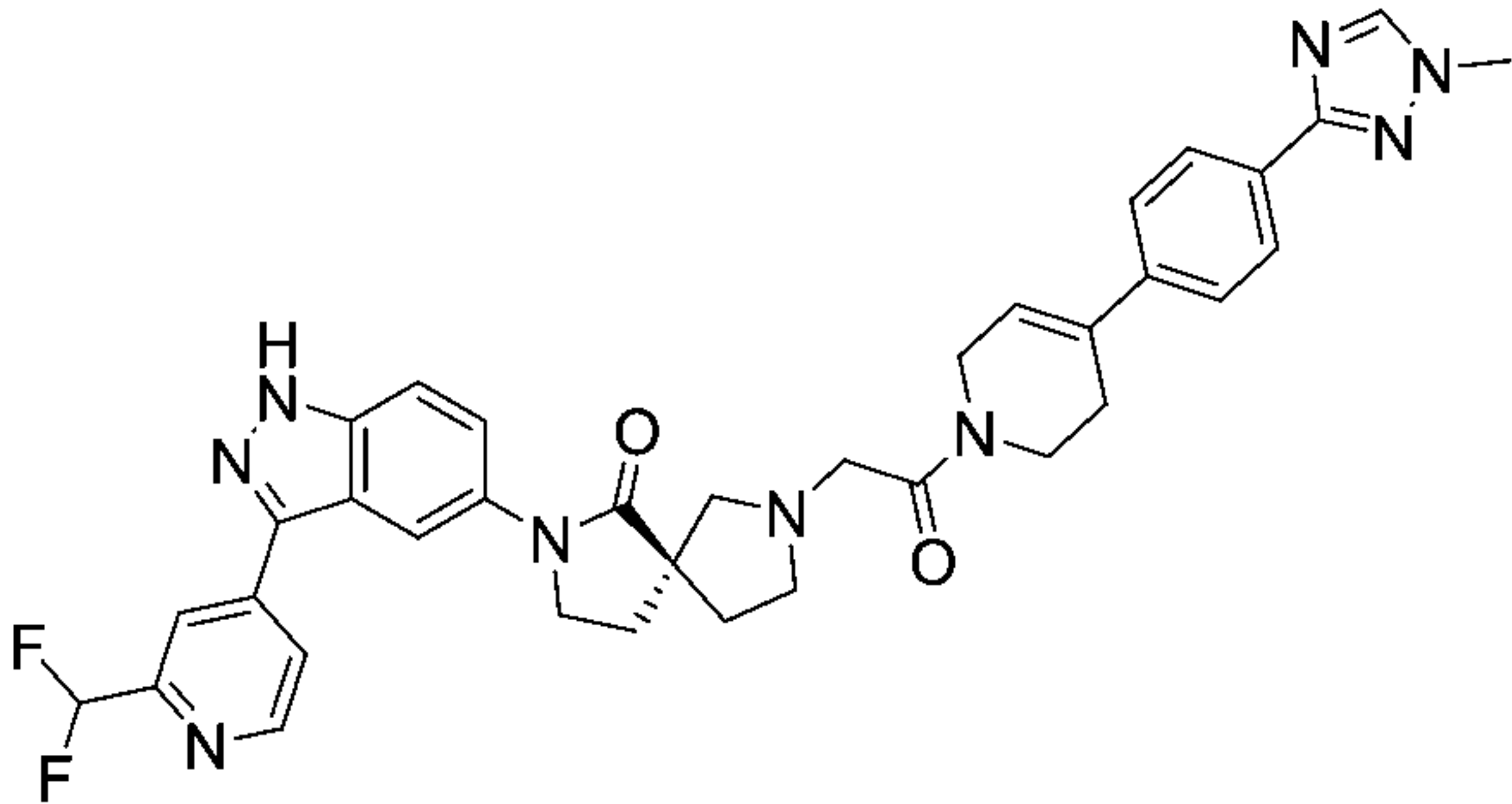




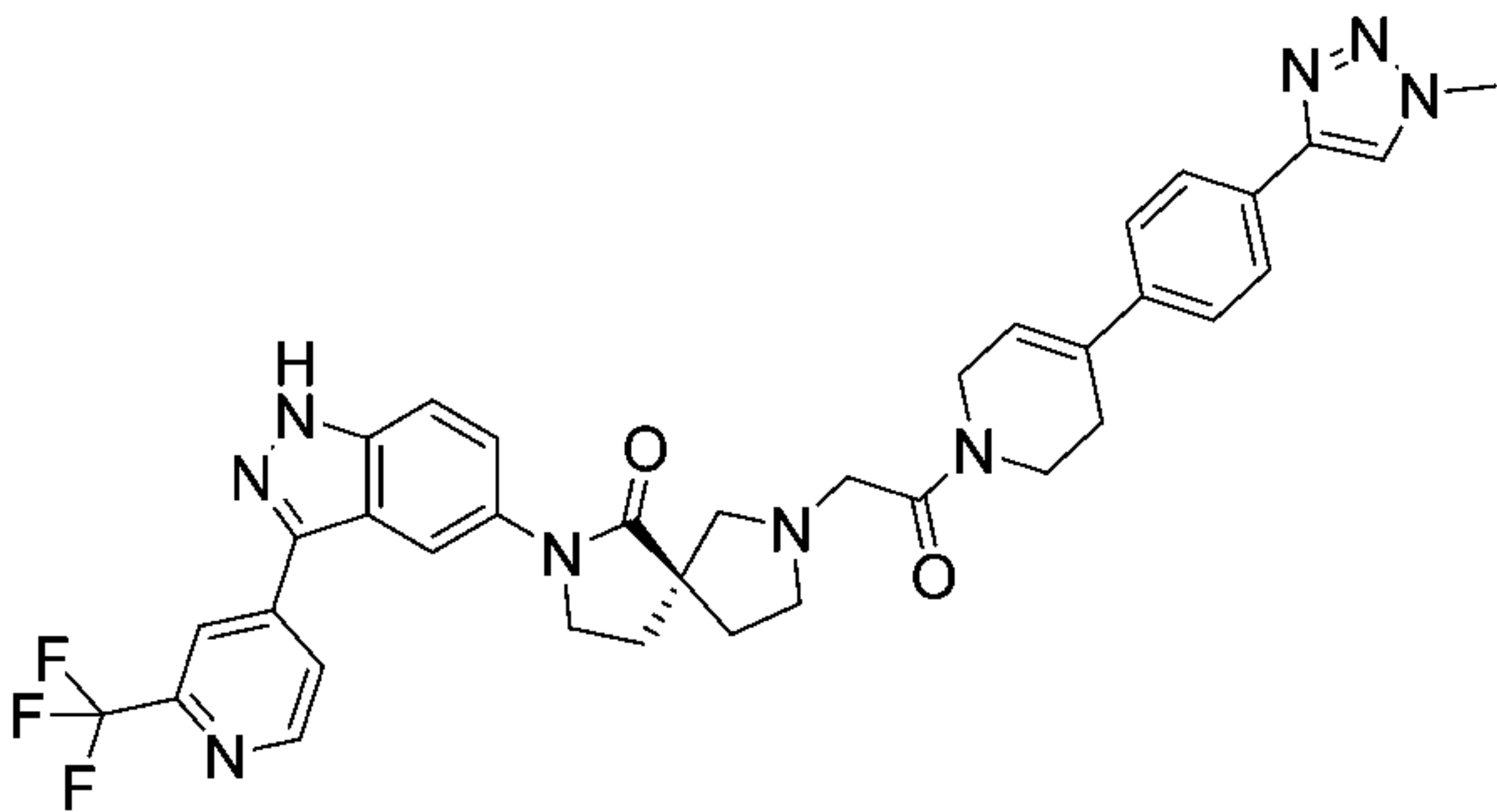




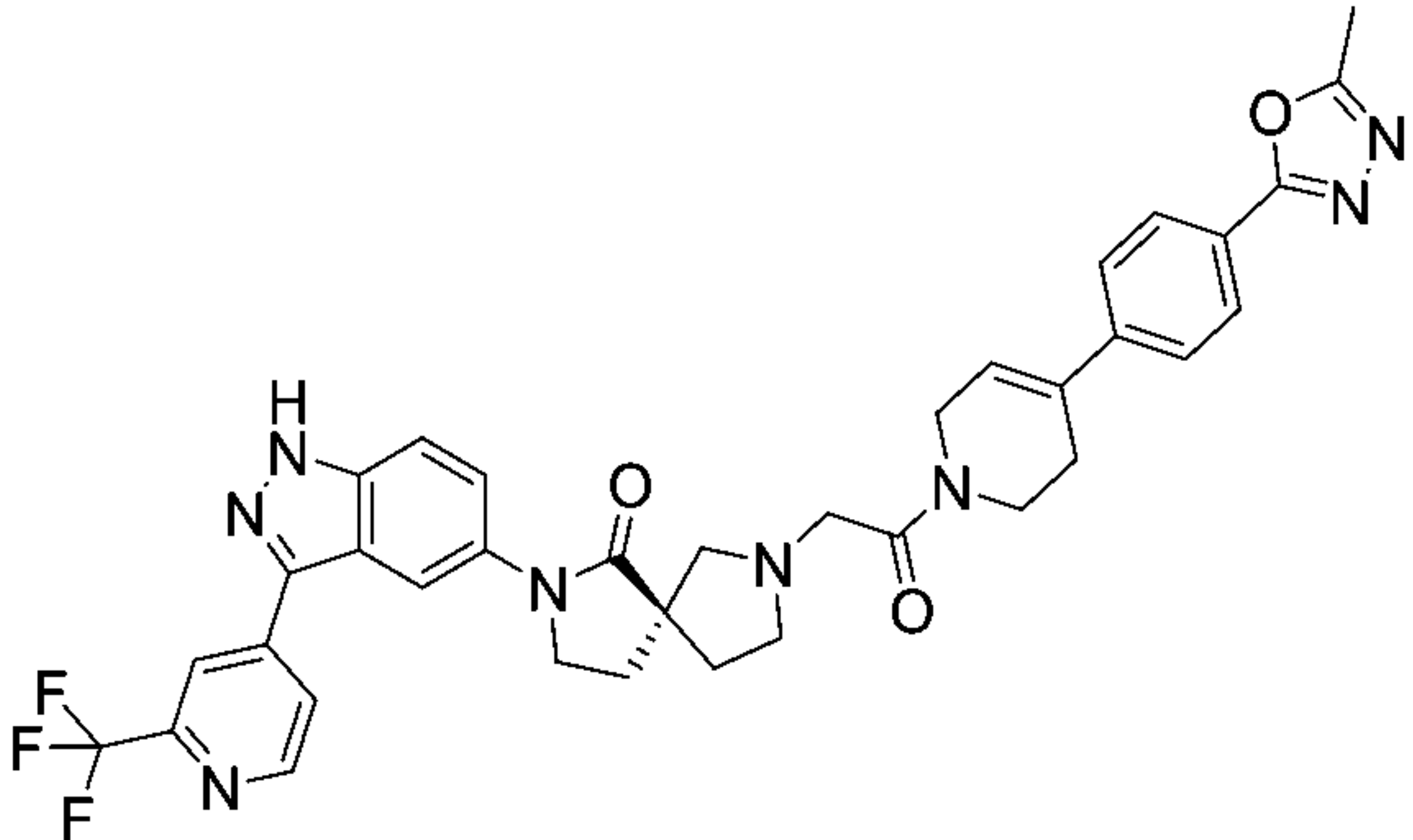
、



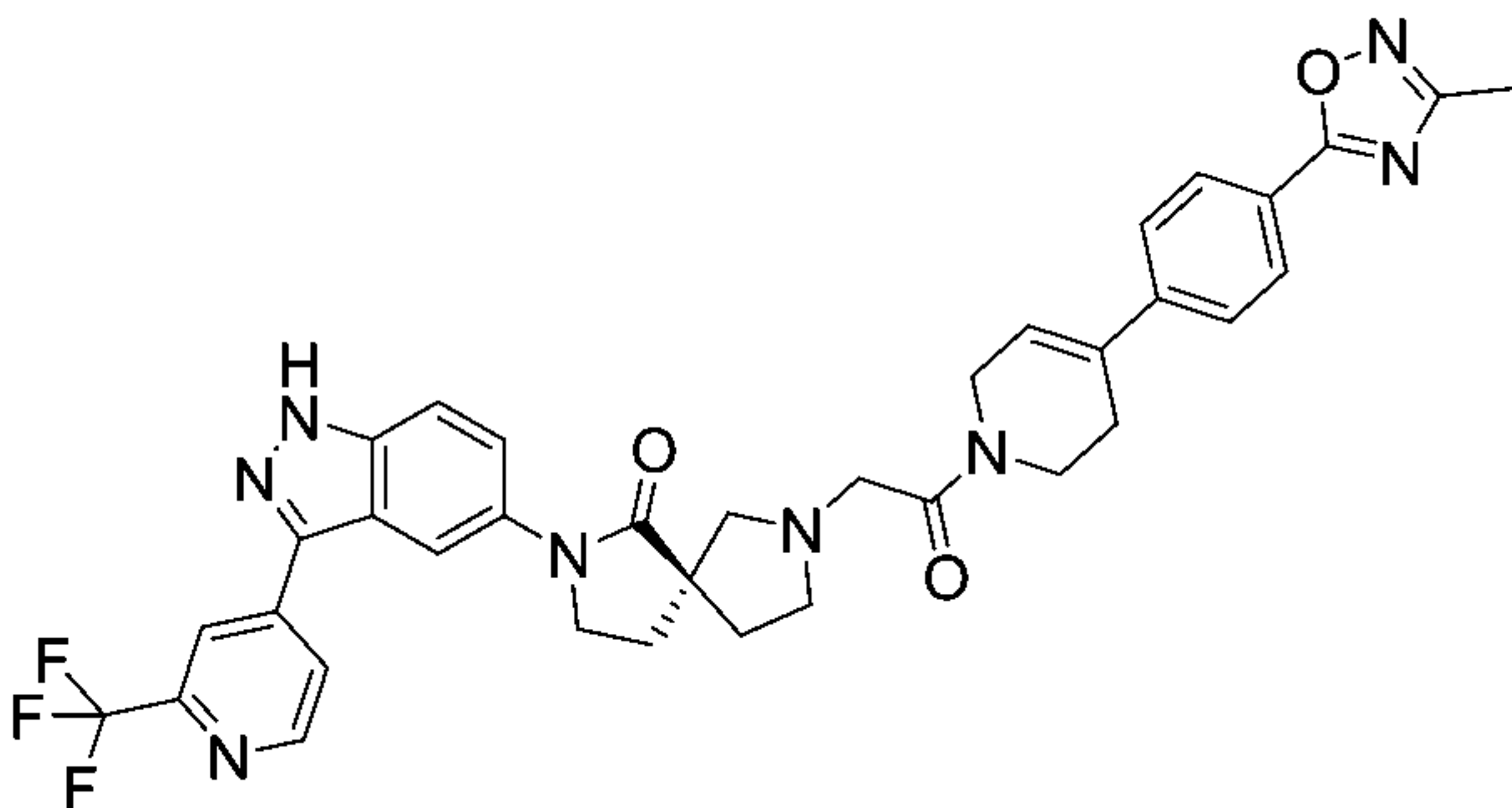
、



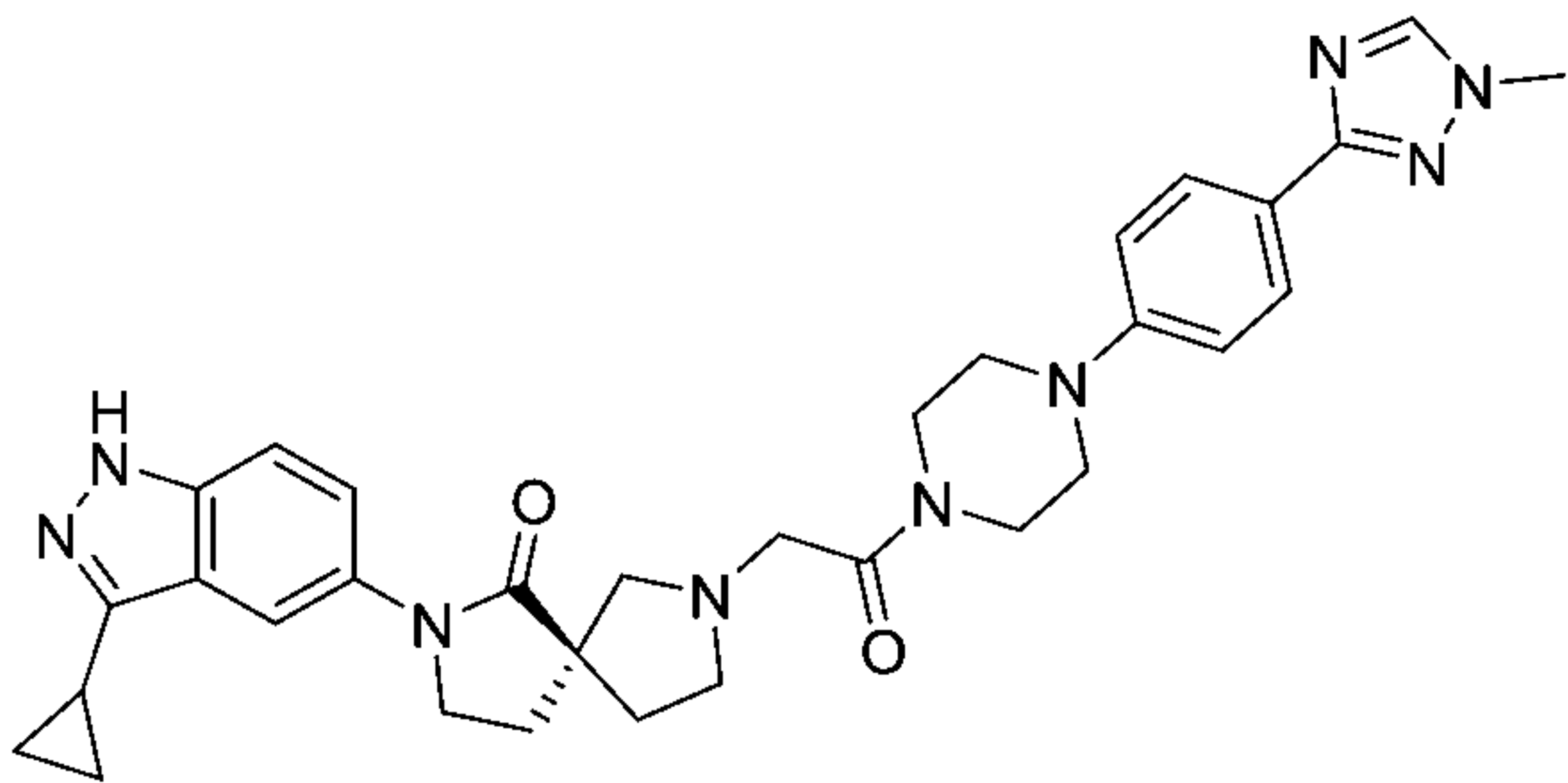
、



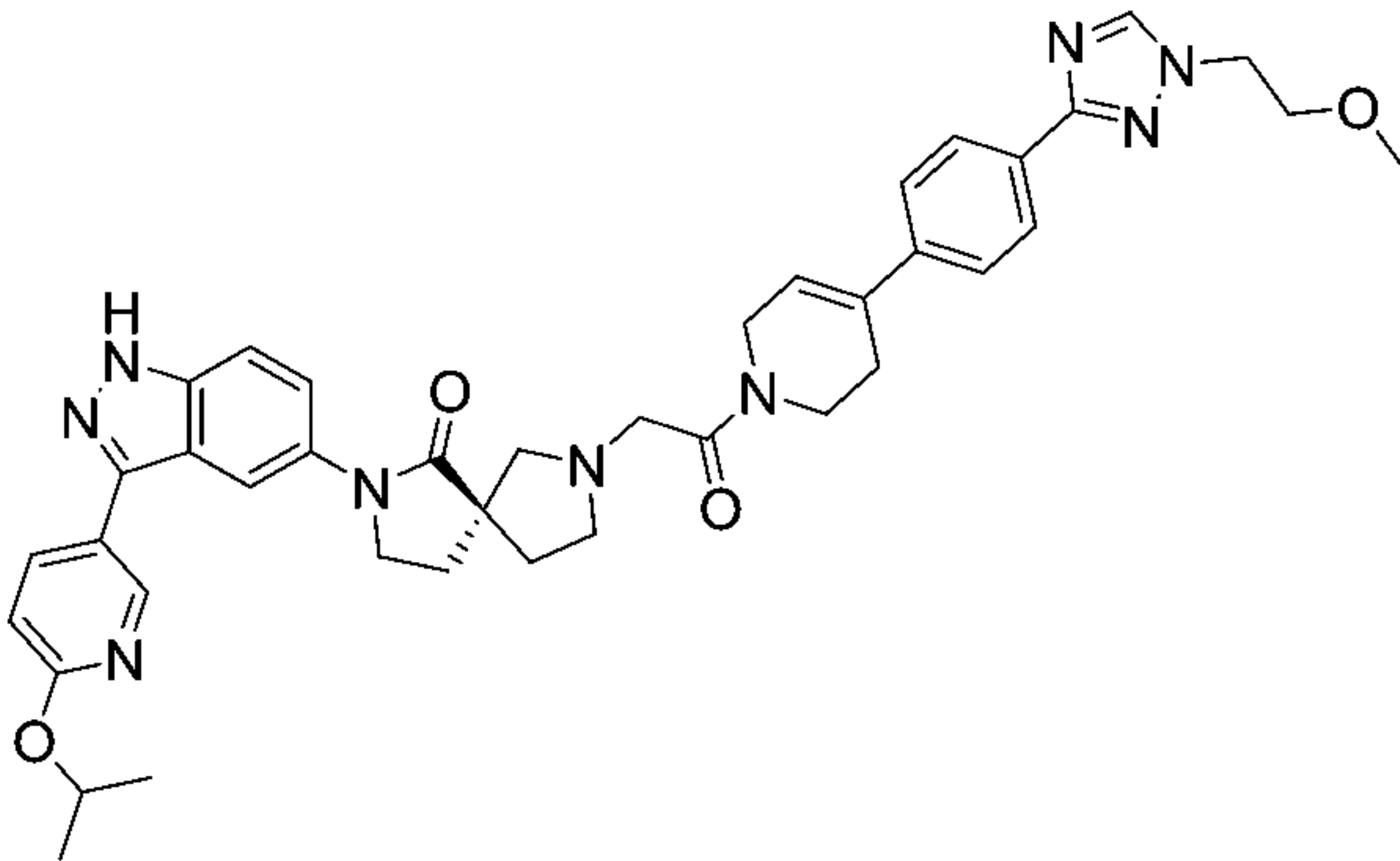
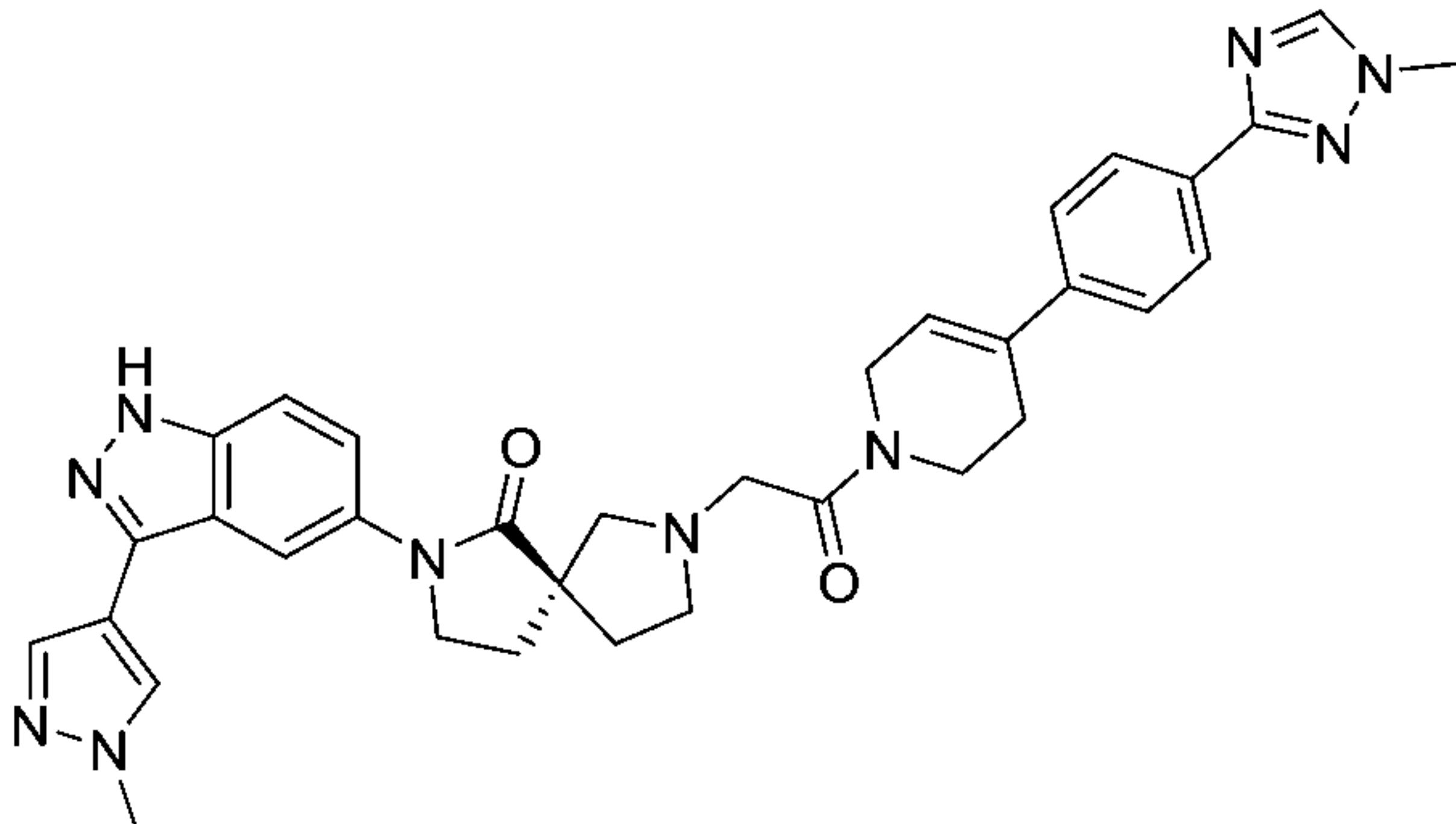
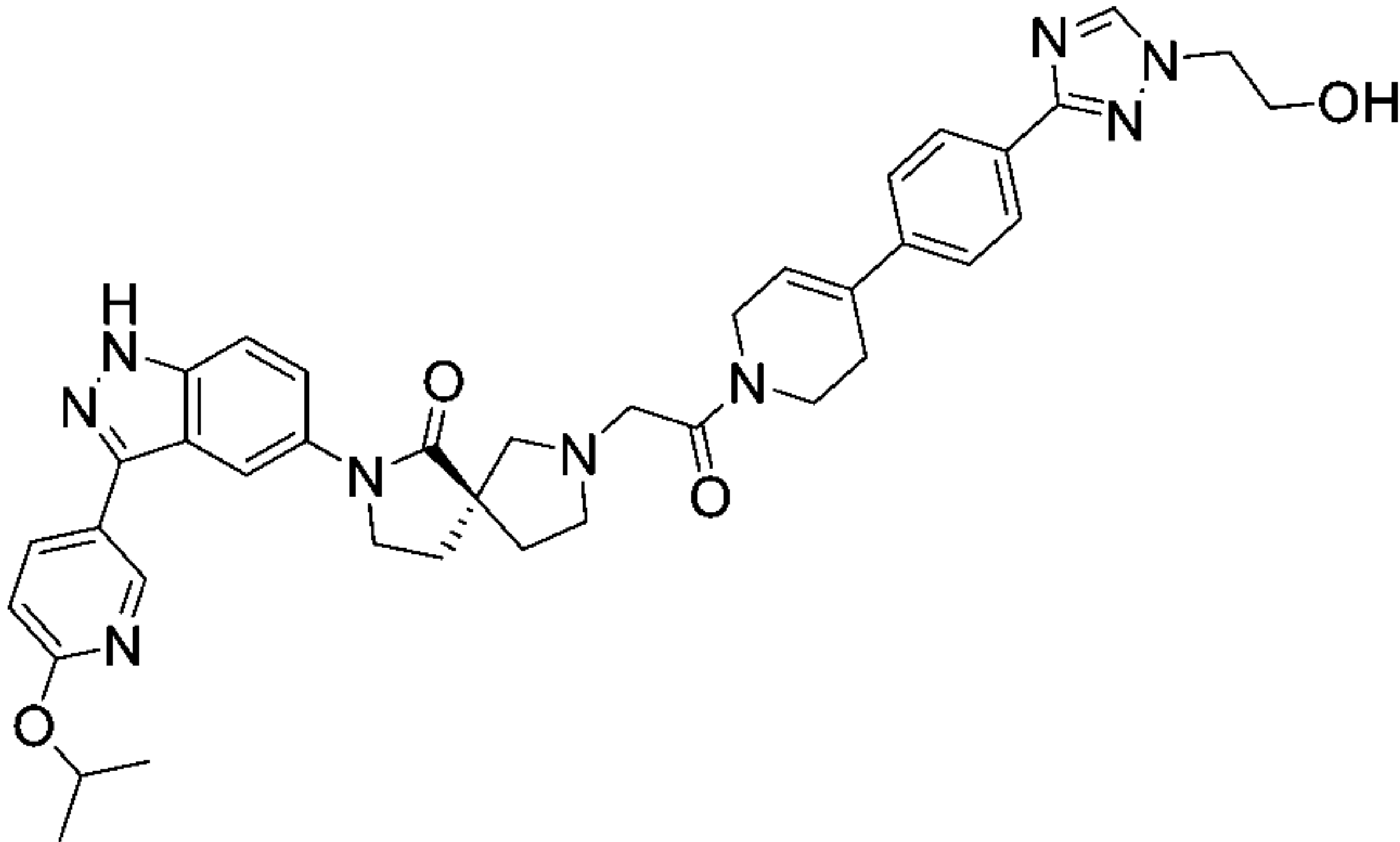
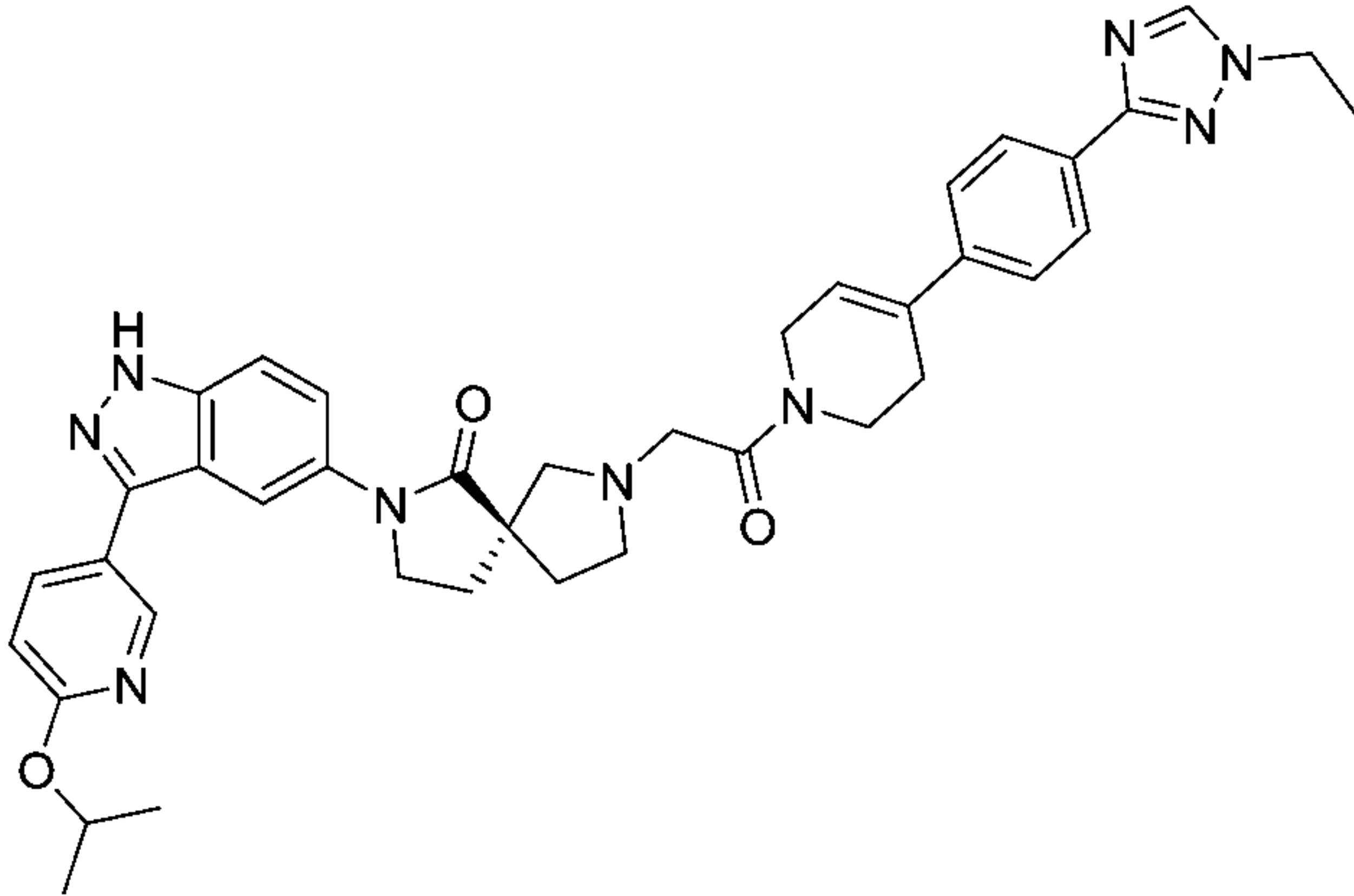
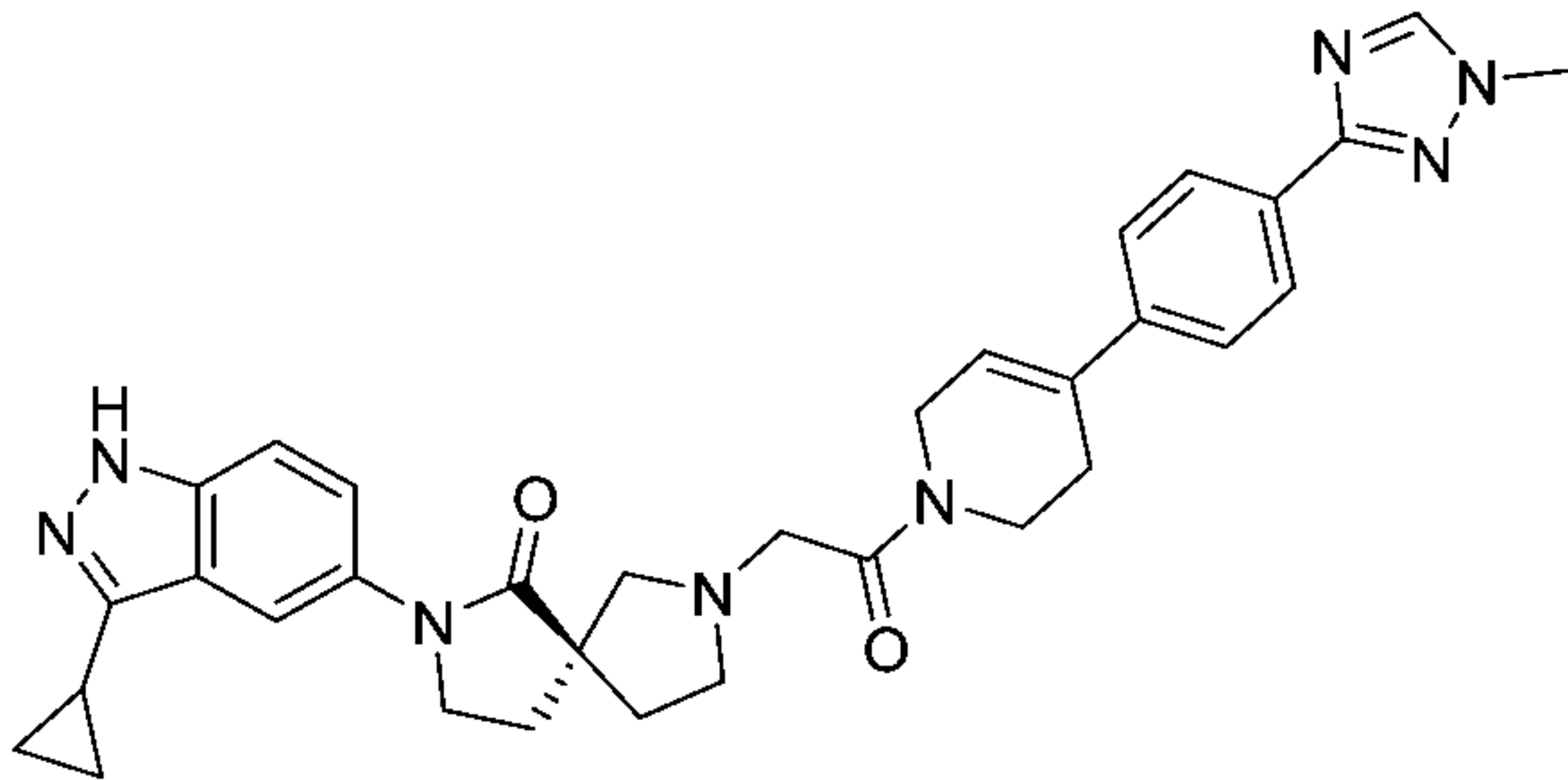
、

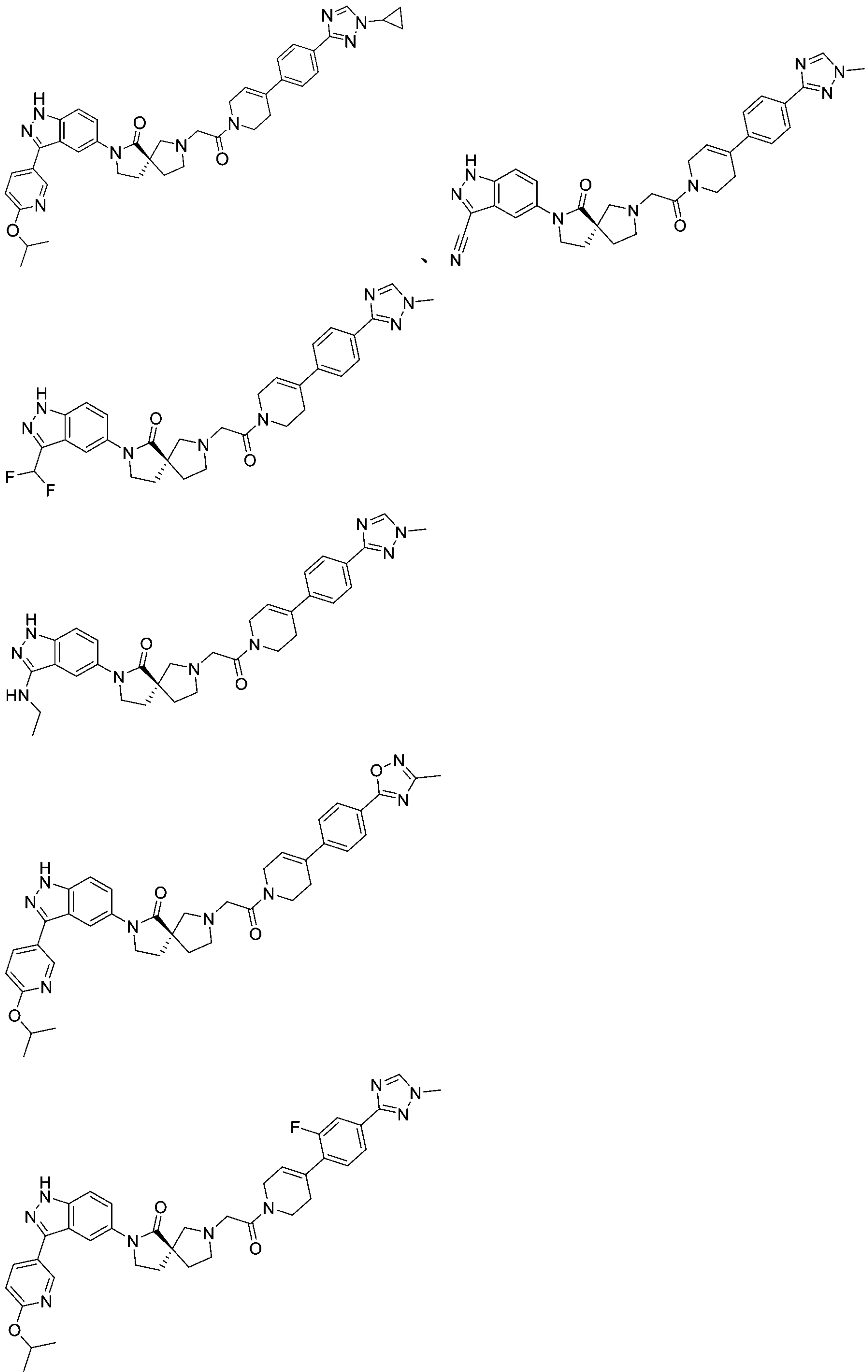


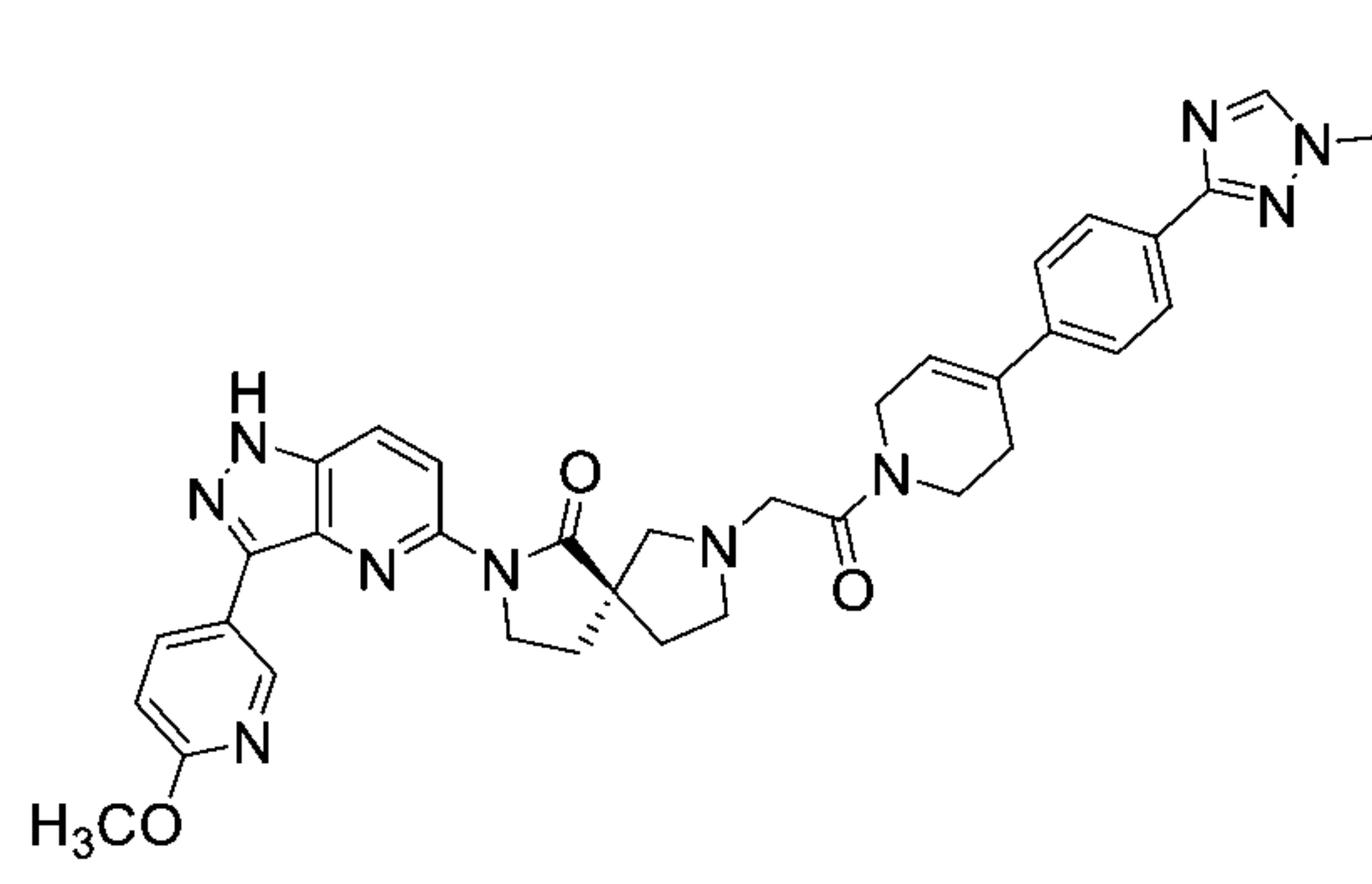
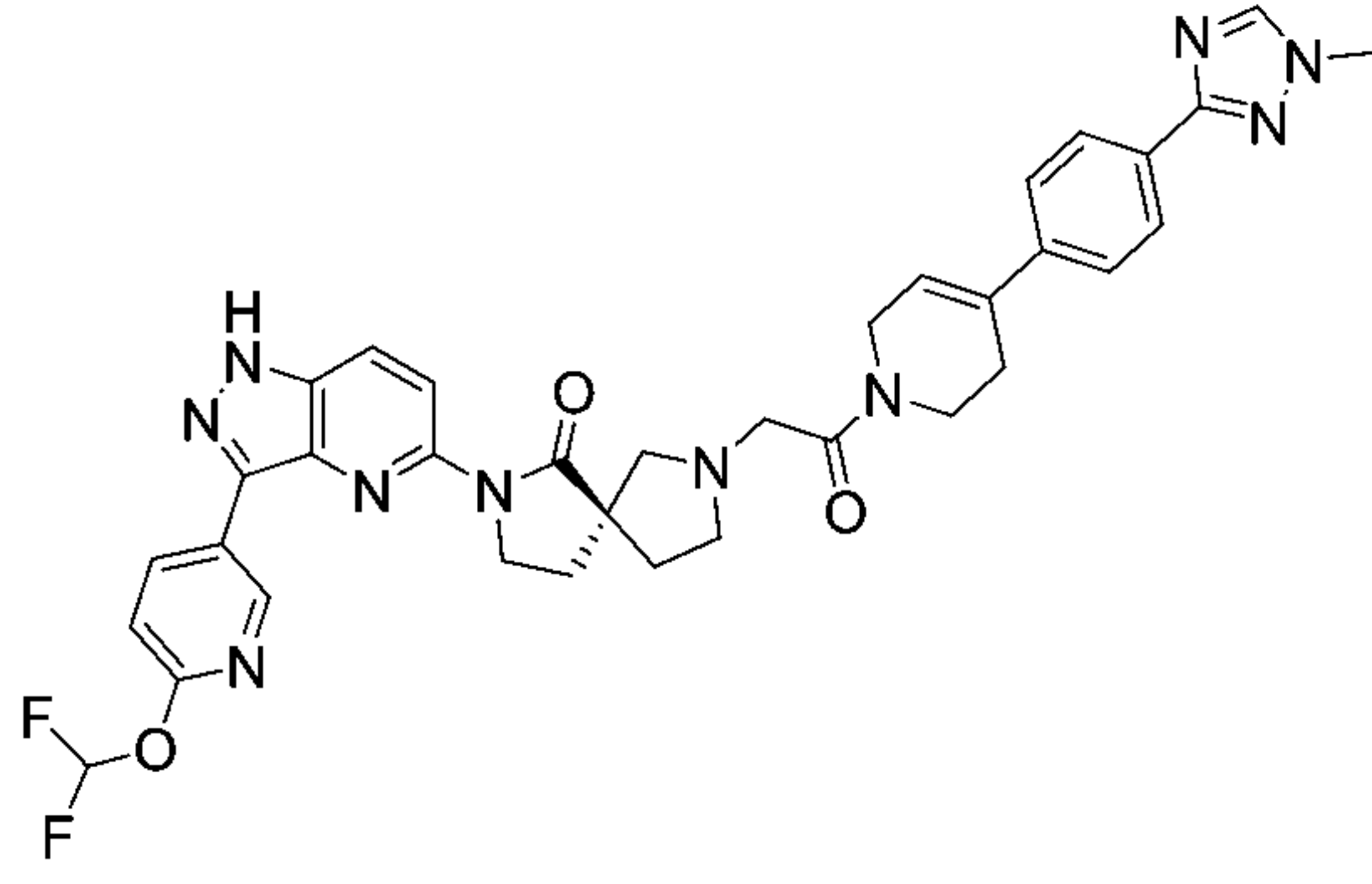
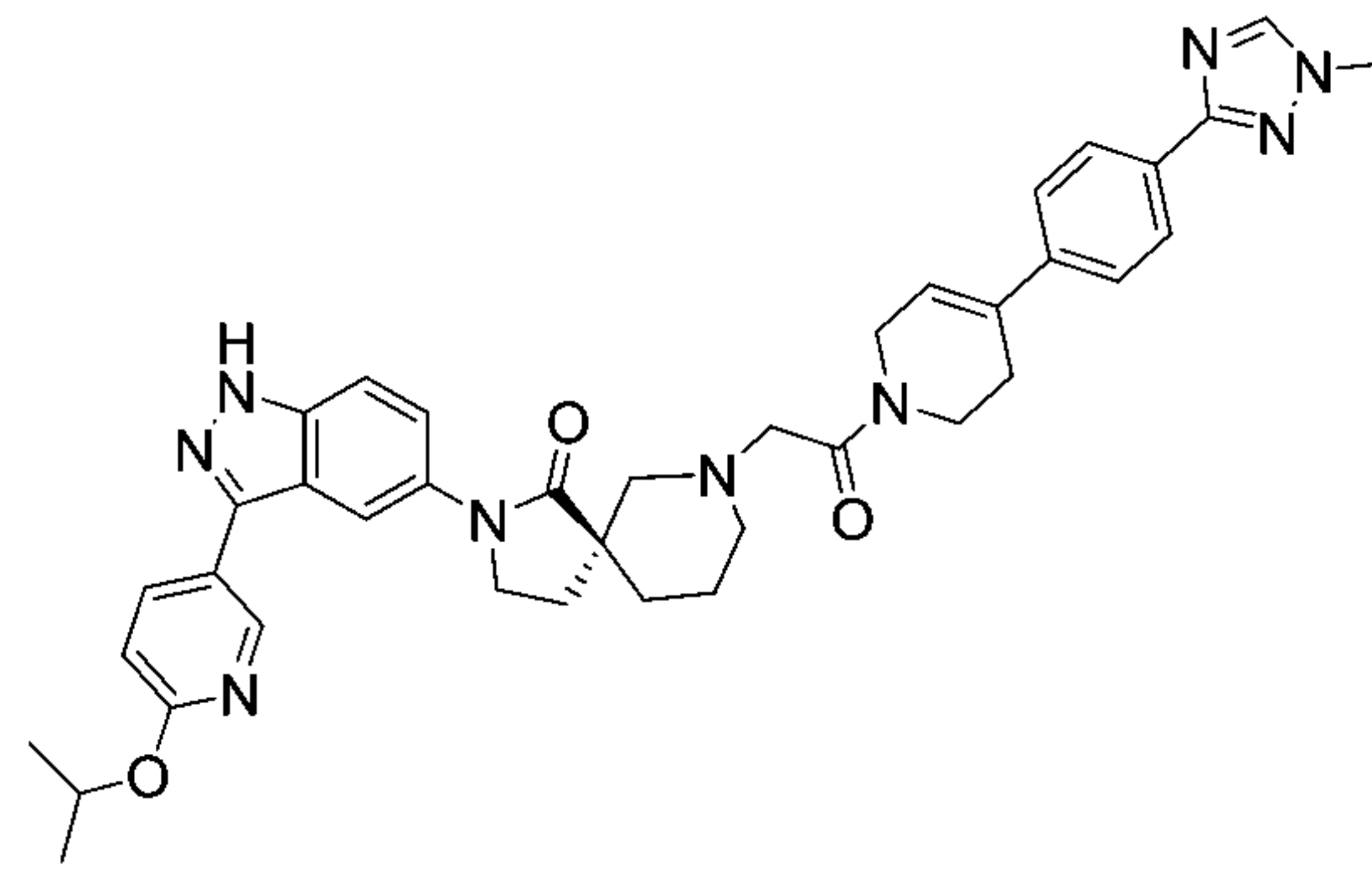
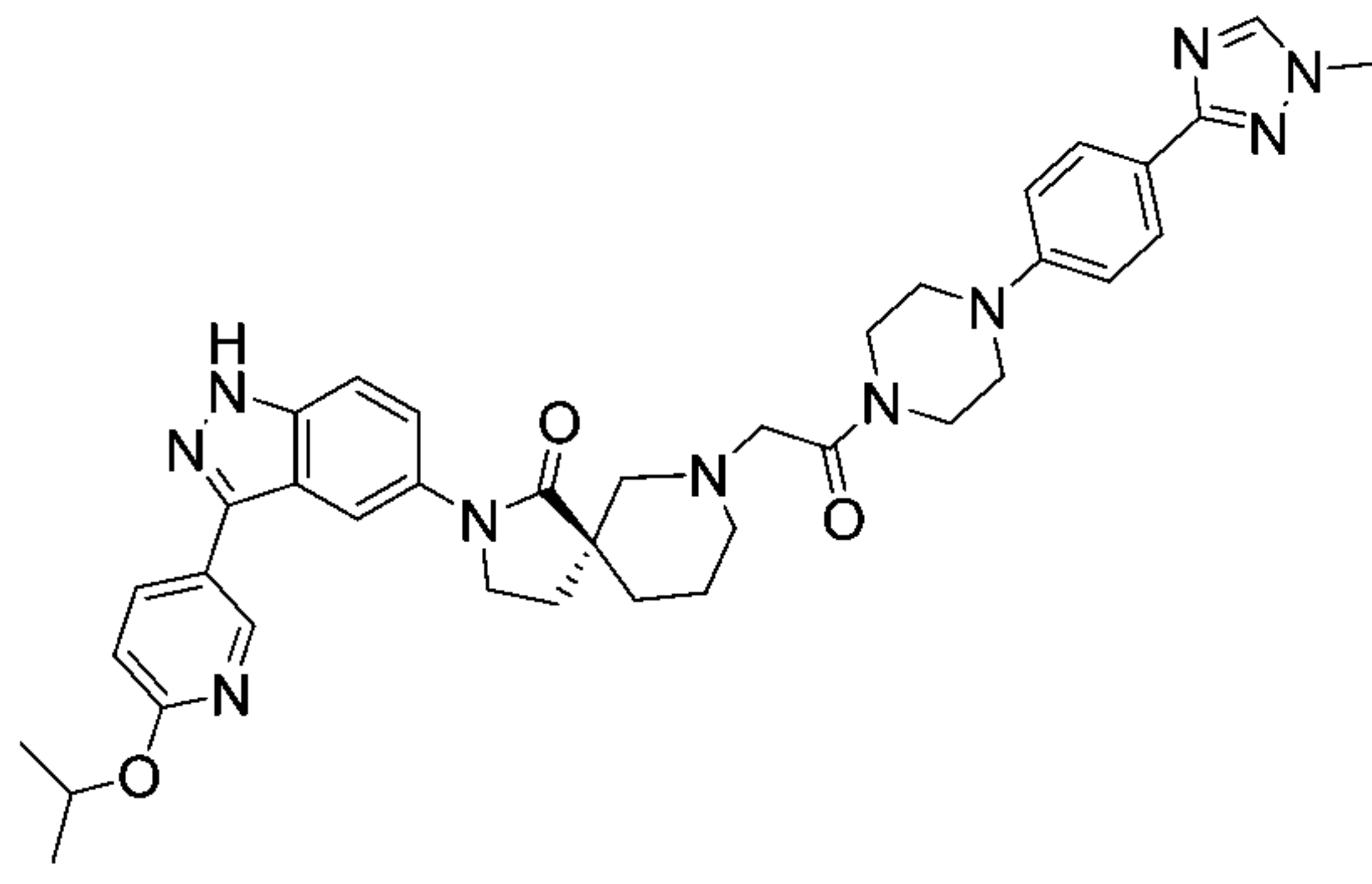
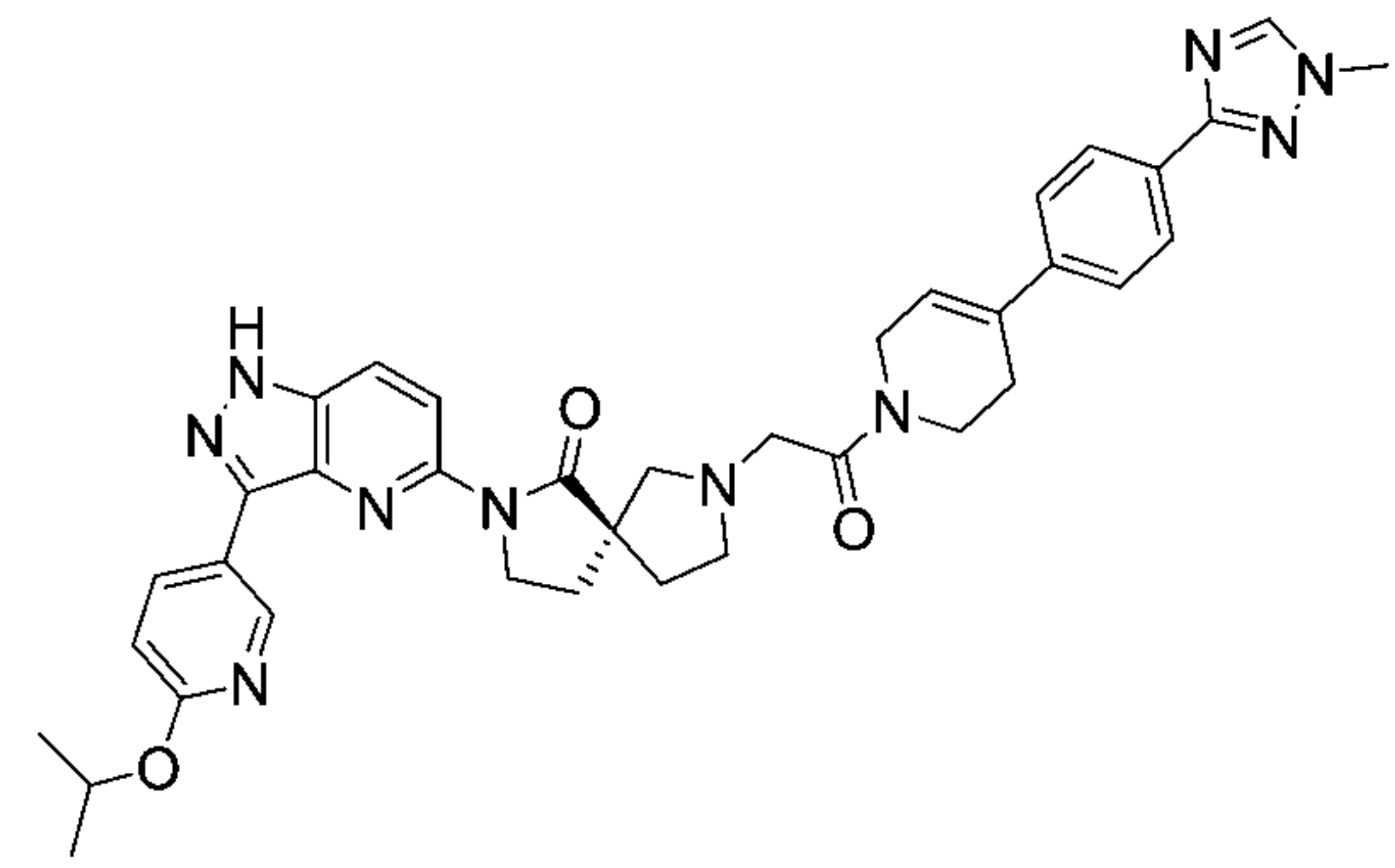
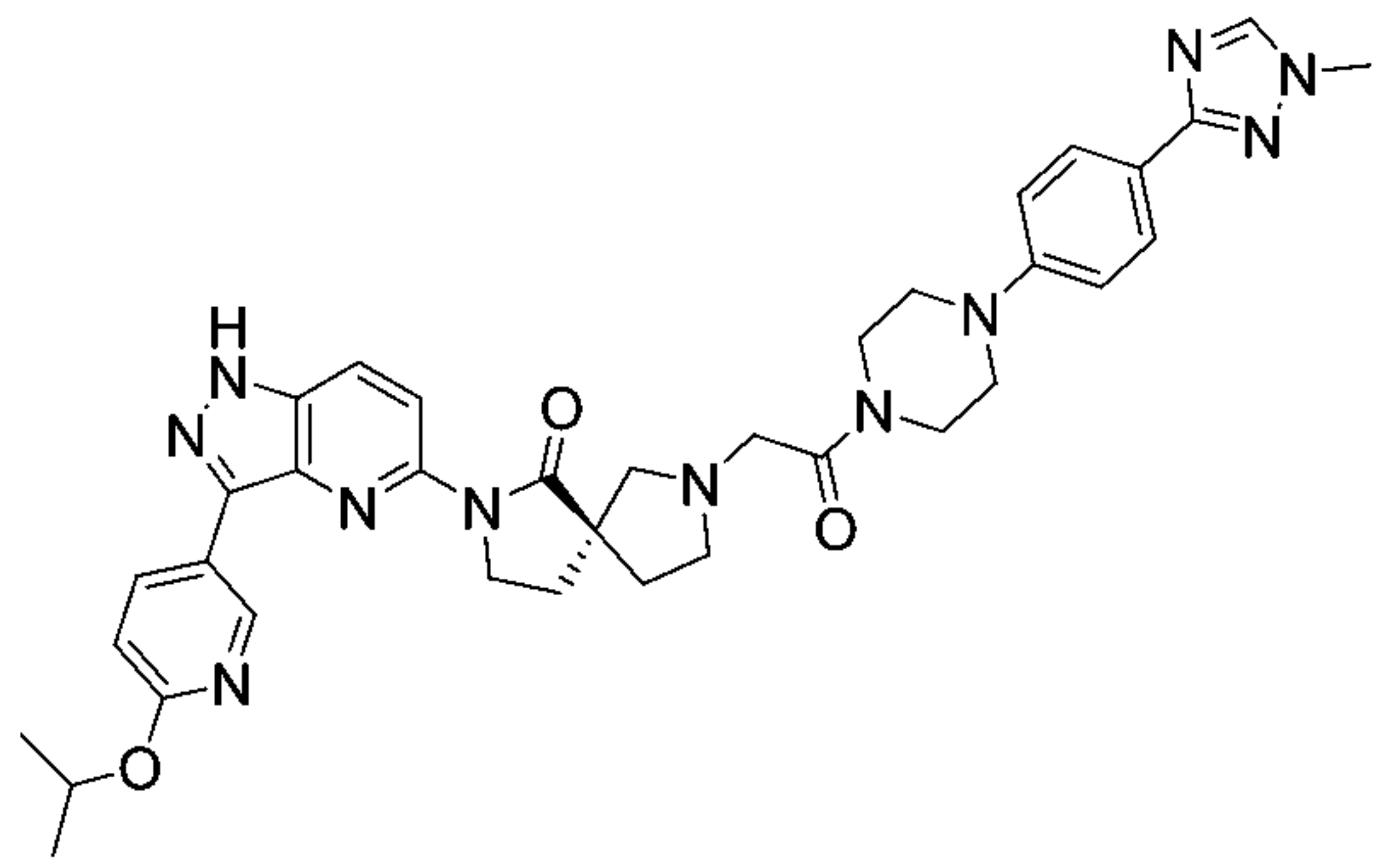
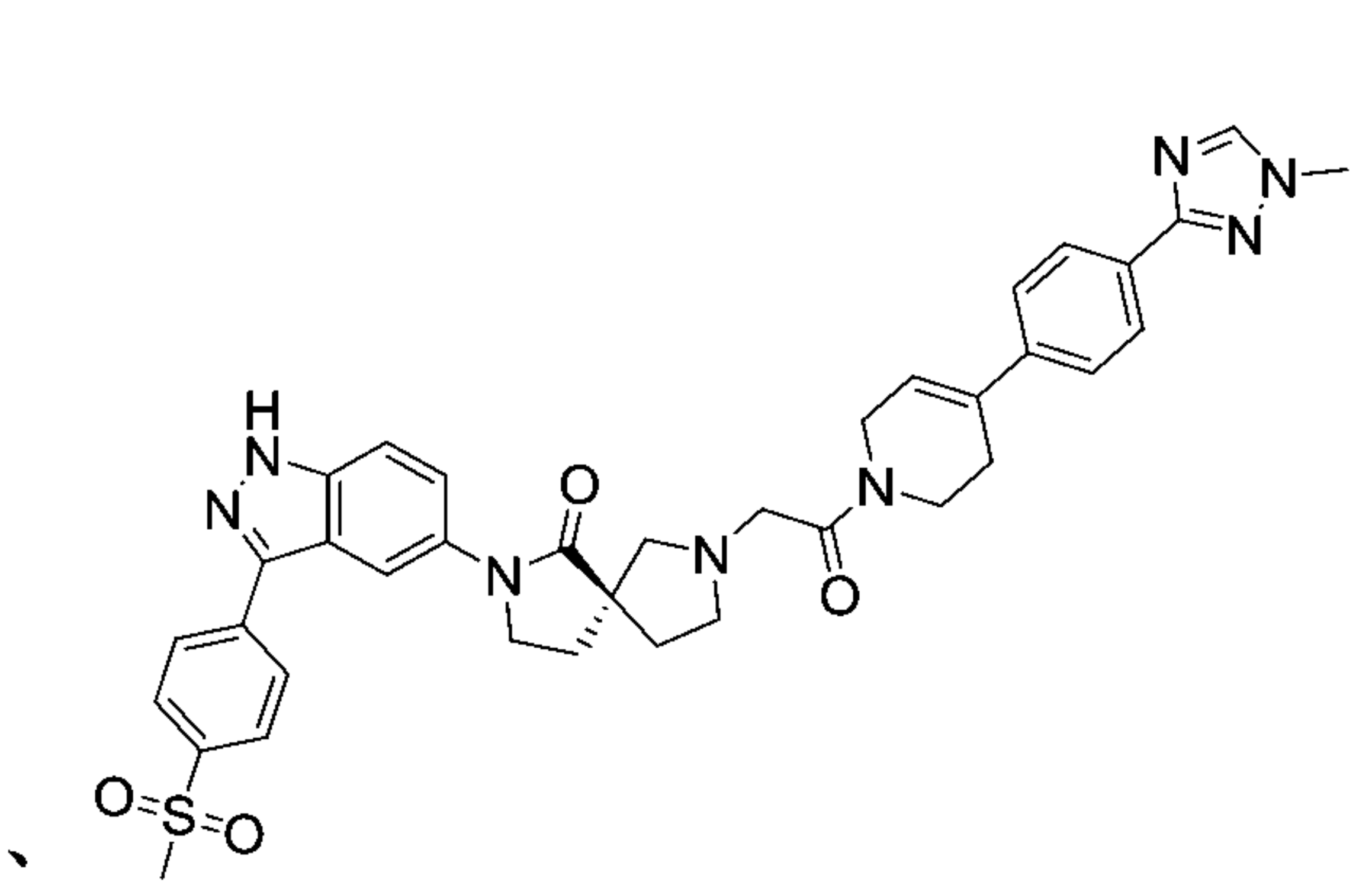
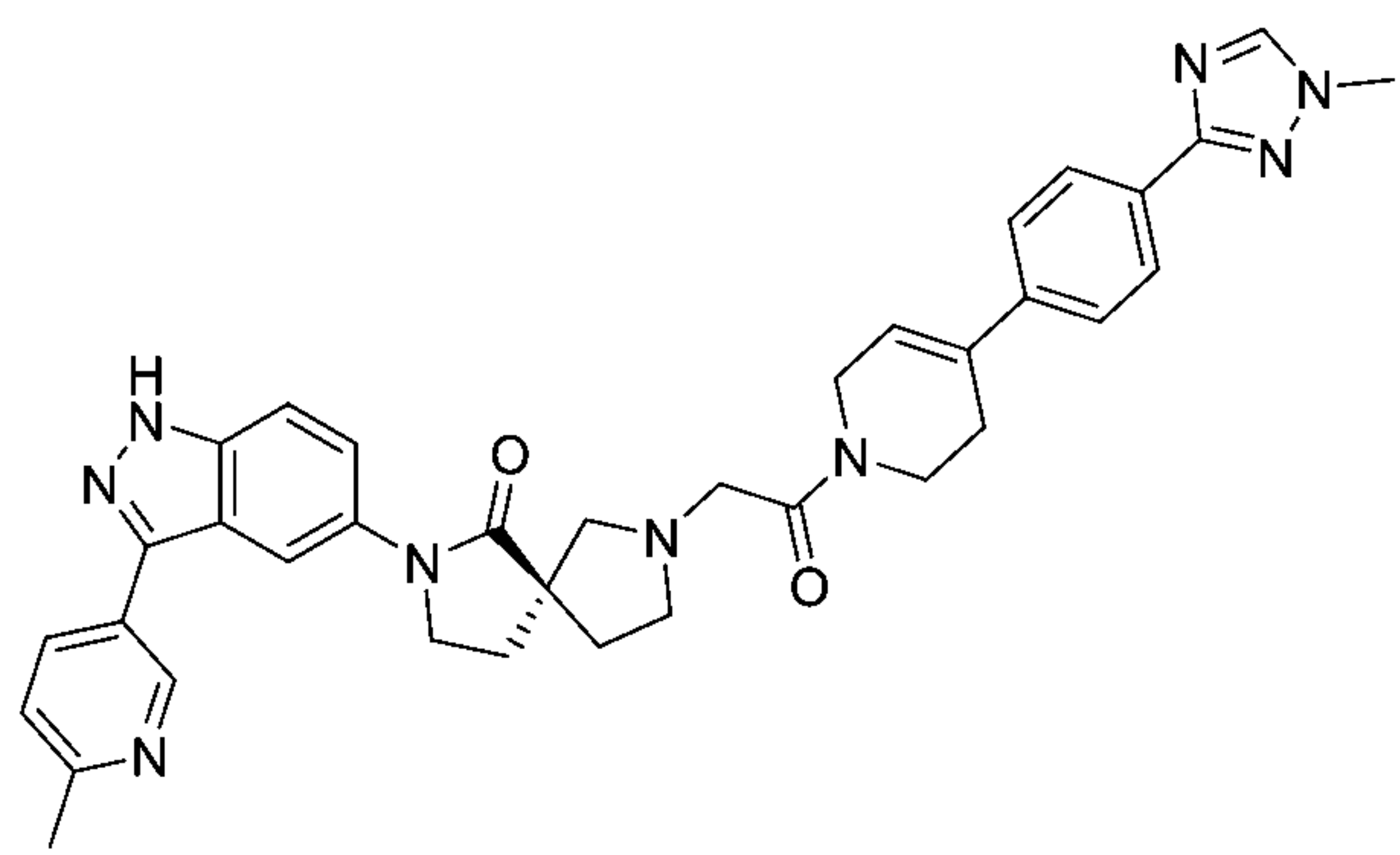
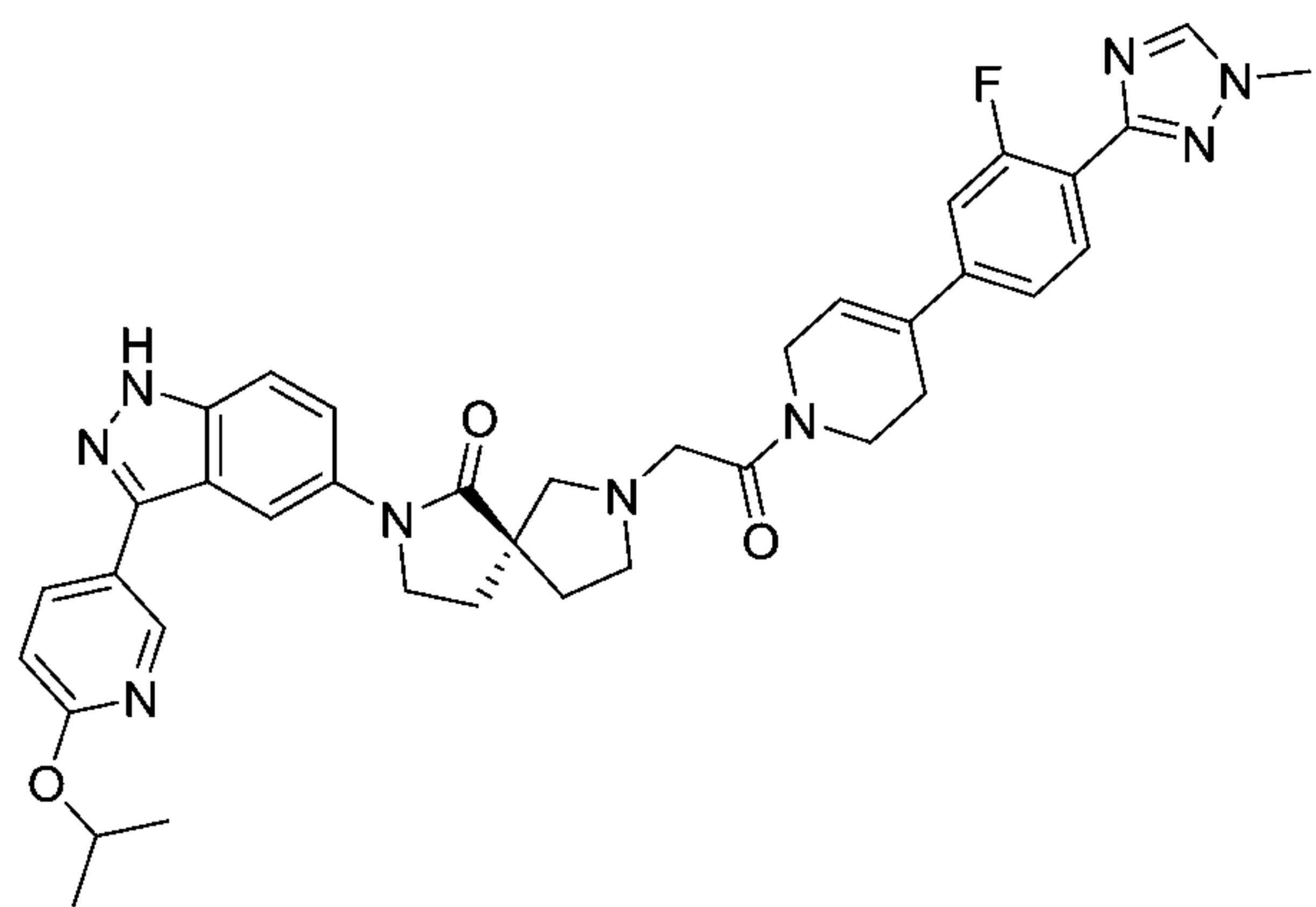
、

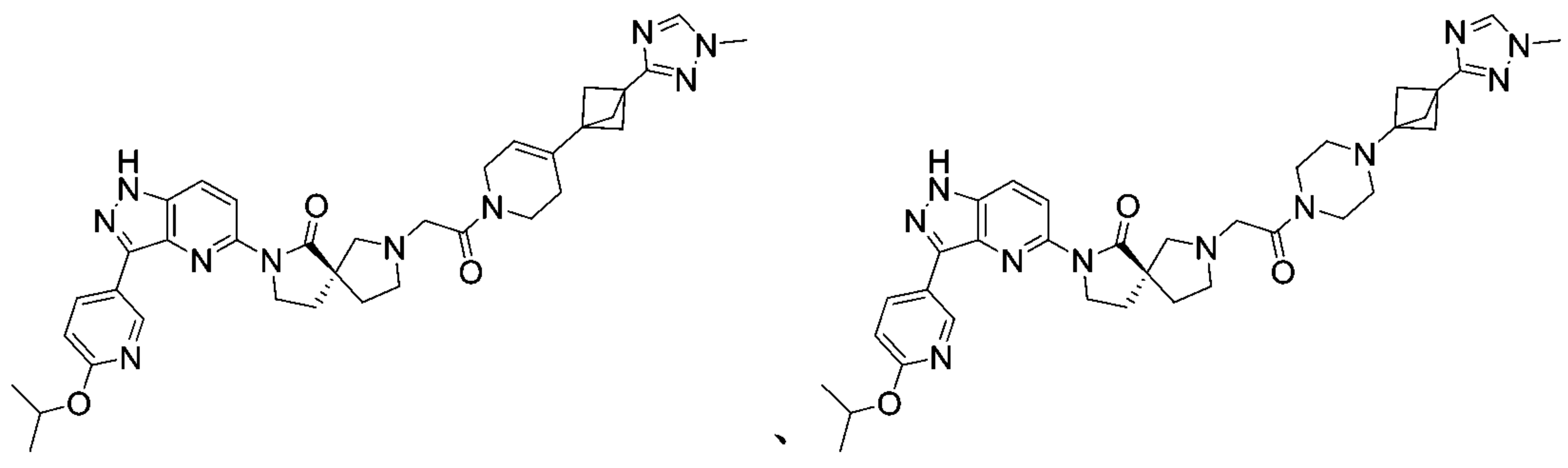


、









(S)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基(oxo)乙基)-2-(3-(2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-7-(2-(4-(4-(1-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-2-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-2-(3-(2-(二氟甲基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(5S)-2-(3-(6-(1-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-2-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-7-(2-(4-(5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)噁唑-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-2-(3-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-2-(3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-4-(5-(7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吡啶-3-基)苯甲脒；

(S)-2-甲氧基-4-(5-(7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吡啶-3-基)苯甲脒；

(S)-2-甲氧基-5-(5-(7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吡啶-3-基)苯甲脒；

(S)-2-(3-(1-乙醯基吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-2-(3-(1-(2-羥基乙醯基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-5-(5-(7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-

2-基)-1H-吲唑-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲腈；

(S)-5-(5-(7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈；

(S)-2-(3-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吲唑-5-基)-7-(2-(4-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-1-酮；

(S)-5-(4-(1-(2-(7-(3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-1H-吲唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

(S)-4-(5-(7-(2-(4-(4-(4-甲基-5-側氧基-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)苯甲腈；

(S)-3-(5-(7-(2-(4-(4-(4-甲基-5-側氧基-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)苯甲腈；

(S)-2-甲氧基-4-(5-(7-(2-(4-(4-(4-甲基-5-側氧基-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)苯甲腈；

(S)-2-甲氧基-5-(5-(7-(2-(4-(4-(4-甲基-5-側氧基-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)苯甲腈；

(S)-3-甲基-5-(4-(1-(2-(7-(3-(2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)-1H-吲唑-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

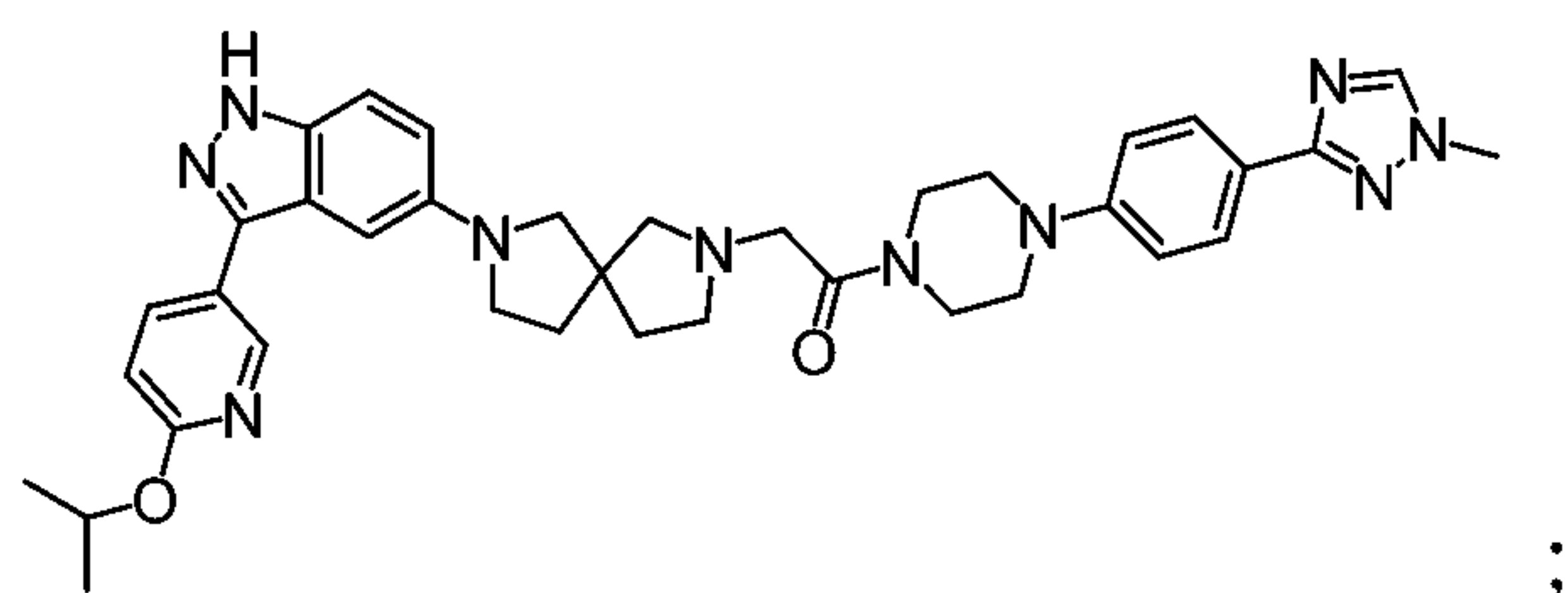
(S)-3-甲基-5-(4-(1-(2-(7-(3-(N-嗎啉基)(morpholino)-1H-吲唑-

5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

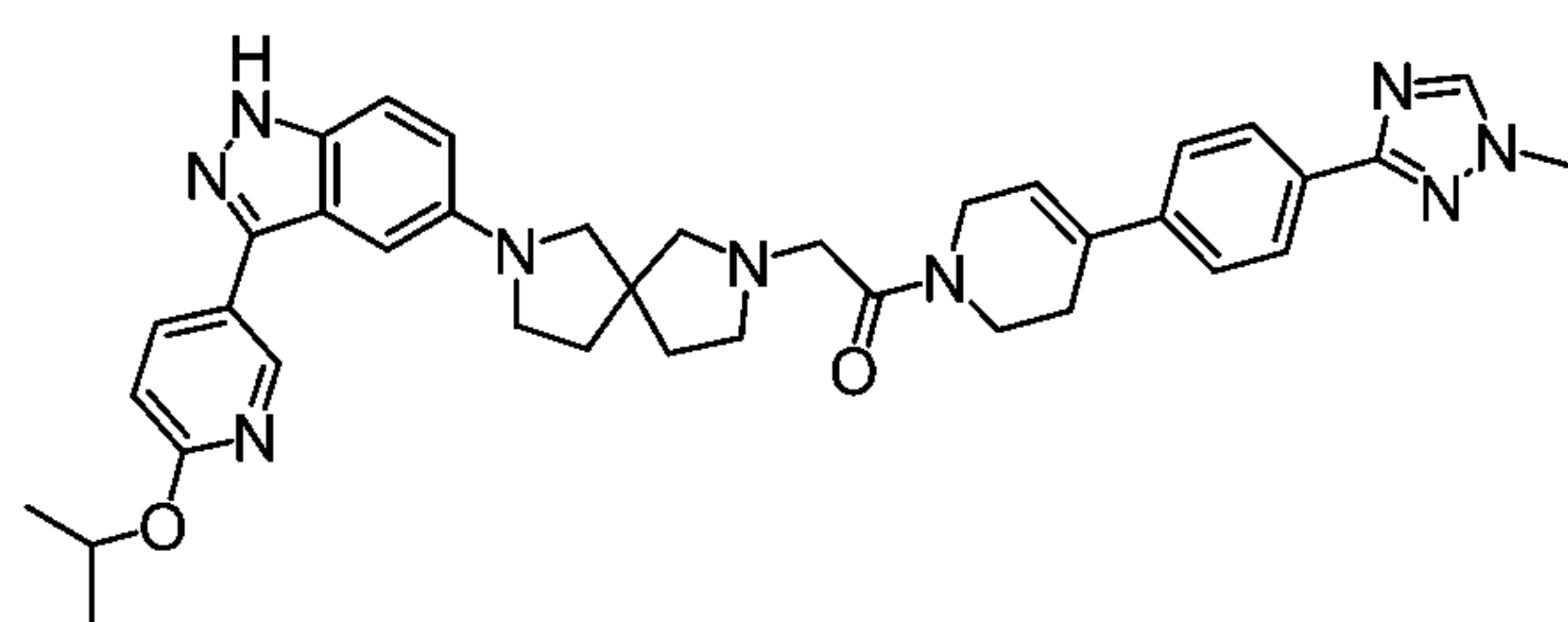
(S)-3-甲基-5-(4-(1-(2-(6-側氧基-7-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

(S)-5-(4-(1-(2-(7-(3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

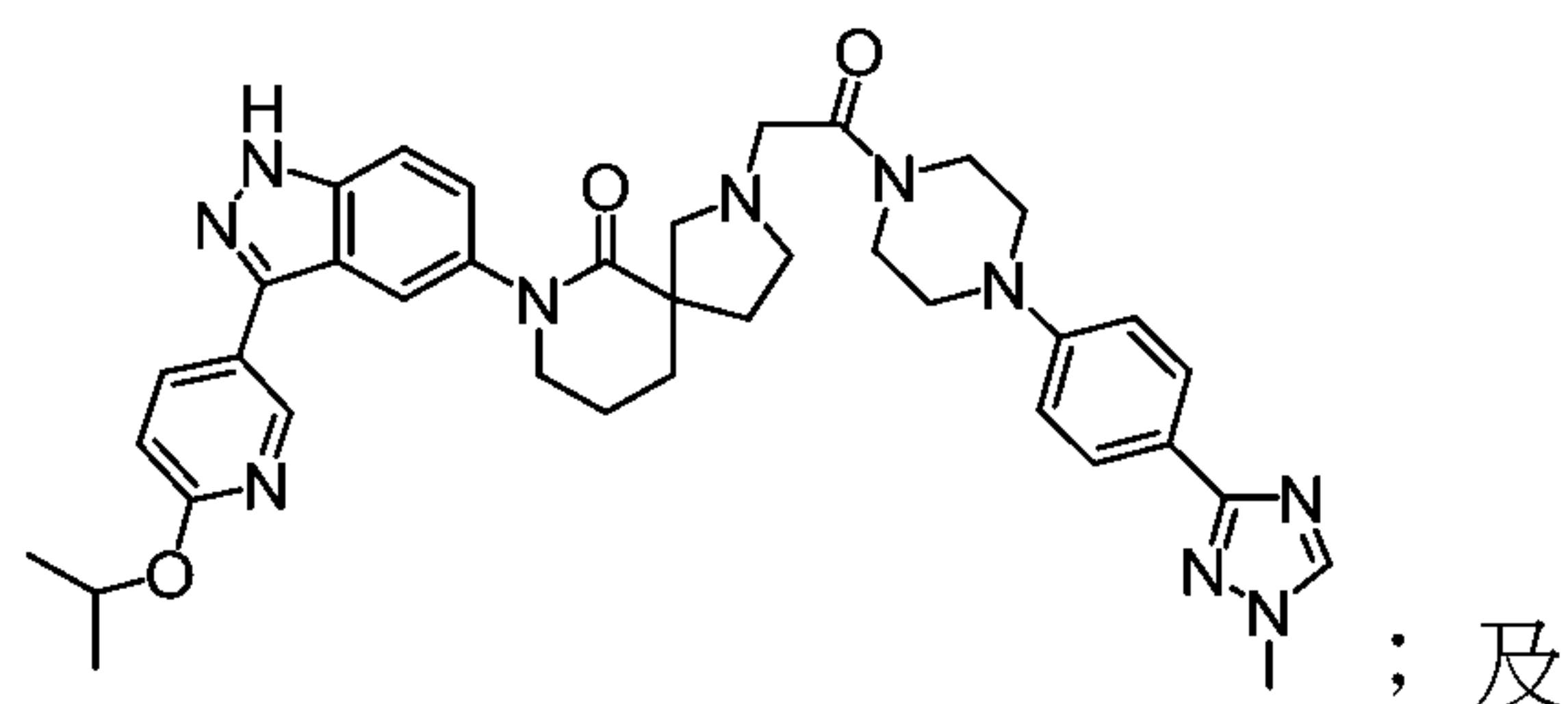
(S)-5-(4-(1-(2-(7-(3-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡啶-5-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；



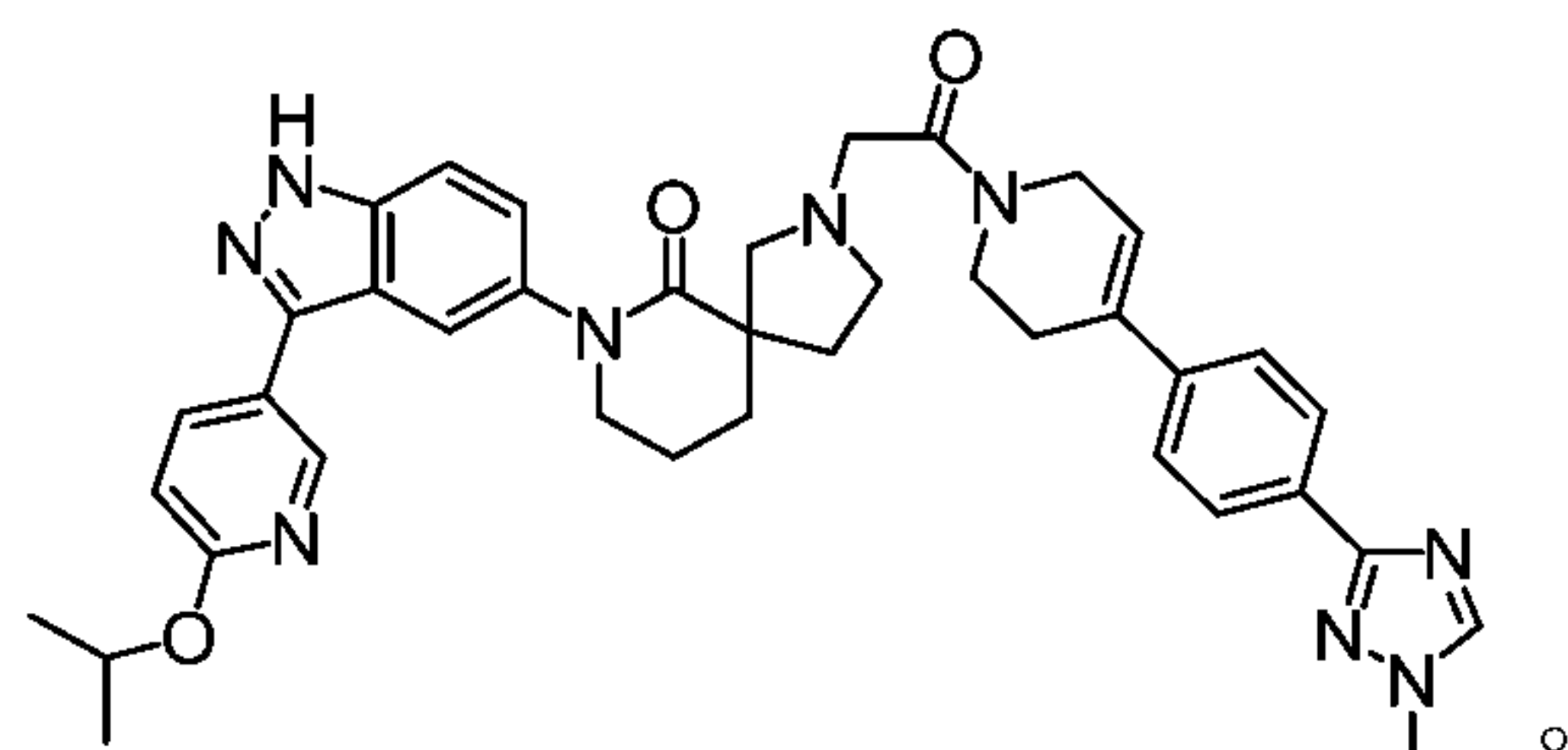
；



；

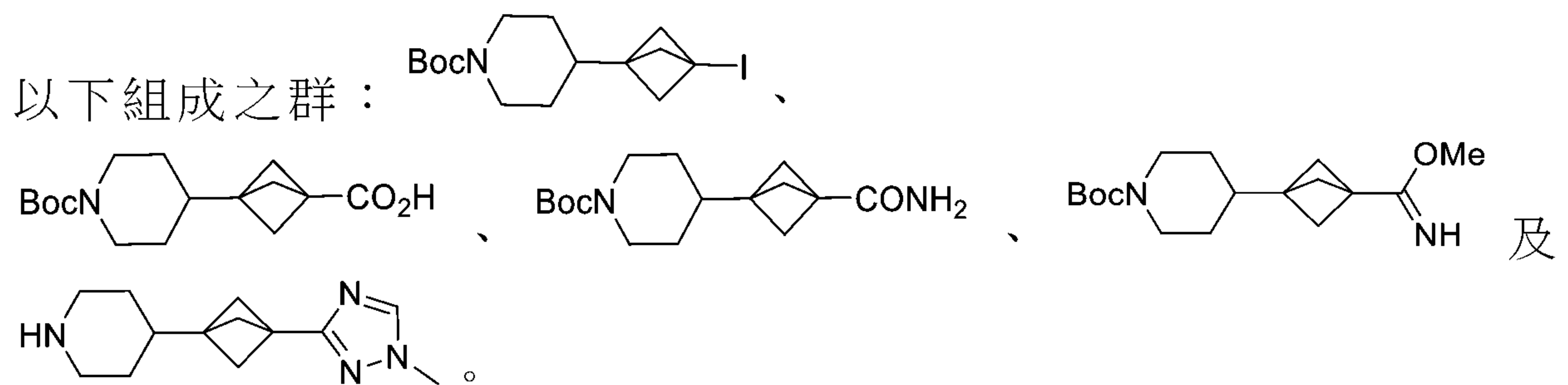


；及



。

46. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自由



47. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項1至45中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。
48. 一種有效量之如請求項1至45中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項47之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以改善或治療癌症之藥劑，其中該癌症選自由以下組成之群：肺癌、胰臟癌、結腸癌、骨髓白血病、甲狀腺癌、骨髓發育不良症候群(MDS)、膀胱癌、表皮癌、黑素瘤、乳癌、前列腺癌、頭頸癌、卵巢癌、腦癌、間葉來源之癌症、肉瘤、畸胎瘤、神經母細胞瘤、腎臟癌、肝癌、非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、未分化甲狀腺癌及神經纖維瘤。
49. 一種有效量之如請求項1至45中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項47之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以抑制惡性生長或腫瘤複製之藥劑，其中該惡性生長或腫瘤歸因於選自由以下組成之群的癌症：肺癌、胰臟癌、結腸癌、骨髓白血病、甲狀腺癌、骨髓發育不良症候群(MDS)、膀胱癌、表皮癌、黑素瘤、乳癌、前列腺癌、頭頸癌、卵巢癌、腦癌、間葉來源之癌症、肉瘤、畸胎瘤、神經母細胞瘤、腎臟癌、肝癌、非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、未分化甲狀腺癌及神經纖維瘤。
50. 一種有效量之如請求項1至45中任一項之化合物或其醫藥學上可

接受之鹽或如請求項47之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以抑制ERK1及/或ERK2之活性之藥劑。